

①⑨ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift

⑪ DE 33 20 521 A 1

⑤① Int. Cl.³:

C07 D 209/14

A 61 K 31/40

②① Aktenzeichen: P 33 20 521.3

②② Anmeldetag: 7. 6. 83

④③ Offenlegungstag: 8. 12. 83

DE 33 20 521 A 1

③⑩ Unionspriorität: ③② ③③ ③①

07.06.82 GB 8216526

⑦① Anmelder:

Glaxo Group Ltd., London, GB

⑦④ Vertreter:

Kraus, W., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Weisert, A.,
Dipl.-Ing. Dr.-Ing., Pat.-Anw., 8000 München

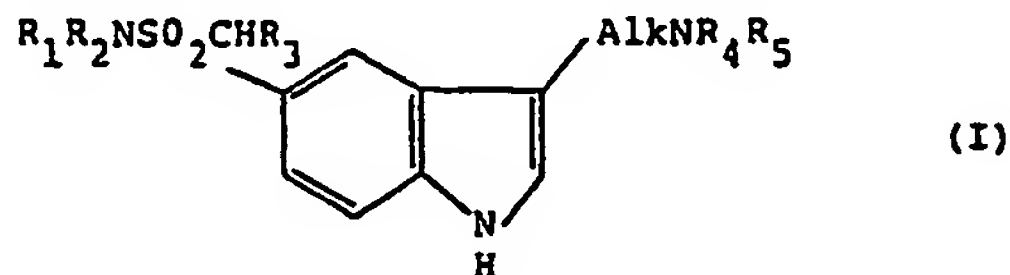
⑦② Erfinder:

Dowle, Michael Dennis, Ware, Hertfordshire, GB;
Coates, Ian Harold, Hertford, Hertfordshire, GB

BEST AVAILABLE COPY

⑤④ Heterocyclische Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

Es werden Indolderivate der allgemeinen Formel (I)



worin R_1 für ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl- oder Alkenylgruppe steht, R_2 für H oder eine Alkyl-, Alkenyl-, Aryl-, Aralkyl- oder Cycloalkylgruppe steht, R_3 für H oder eine Alkylgruppe steht, R_4 und R_5 unabhängig für H oder eine Alkyl- oder Propenylgruppe stehen oder miteinander eine Aralkyldengruppe bilden und Alk für eine gegebenenfalls substituierte Alkylkette steht, sowie ihre physiologisch annehmbaren Salze und Solvate beschrieben. Die Verbindungen sind von potentielltem Interesse für die Behandlung von Migräne, und sie können als pharmazeutische Zubereitungen in herkömmlicher Weise formuliert werden. Es werden verschiedene Methoden zur Herstellung der Verbindungen mit Einschluß des Fischer-Indol-Cyclisierungsverfahrens beschrieben. (33 20 521)

DE 33 20 521 A 1

KRAUS & WEISERT

3320521

PATENTANWÄLTE

UND ZUGELASSENE VERTRETER VOR DEM EUROPÄISCHEN PATENTAMT

2. WALTER KRAUS DIPLOM-CHEMIKER · DR.-ING. ANNEKÄTE WEISERT DIPL.-ING. FACHRICHTUNG CHEMIE
MGARDSTRASSE 15 · D-8000 MÜNCHEN 71 · TELEFON 089/797077-797078 · TELEX 05-212156 kpat d

TELEGRAMM KRAUSPATENT

3813 WK/an

GLAXO GROUP LIMITED

London, England

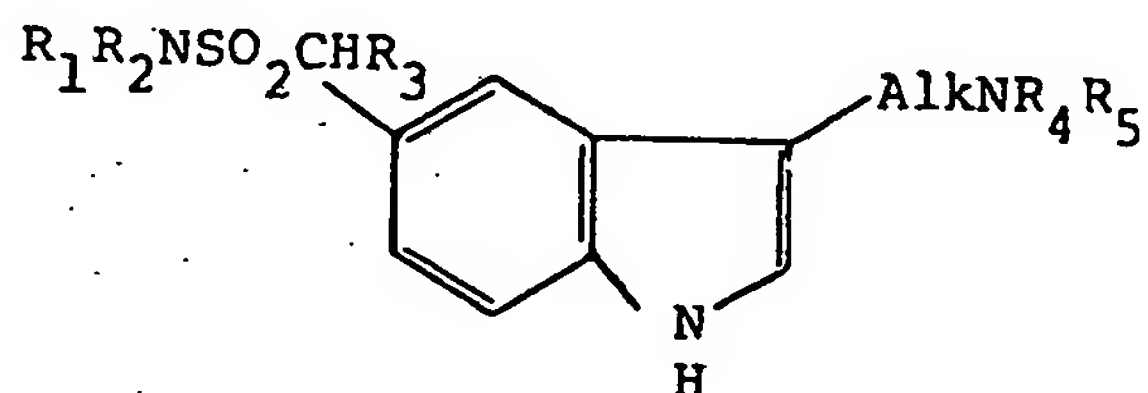
Heterocyclische Verbindungen, Verfahren zu ihrer
Herstellung und diese Verbindungen enthaltende
Arzneimittel

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1.

(I):

Heterocyclische Verbindungen der allgemeinen Formel



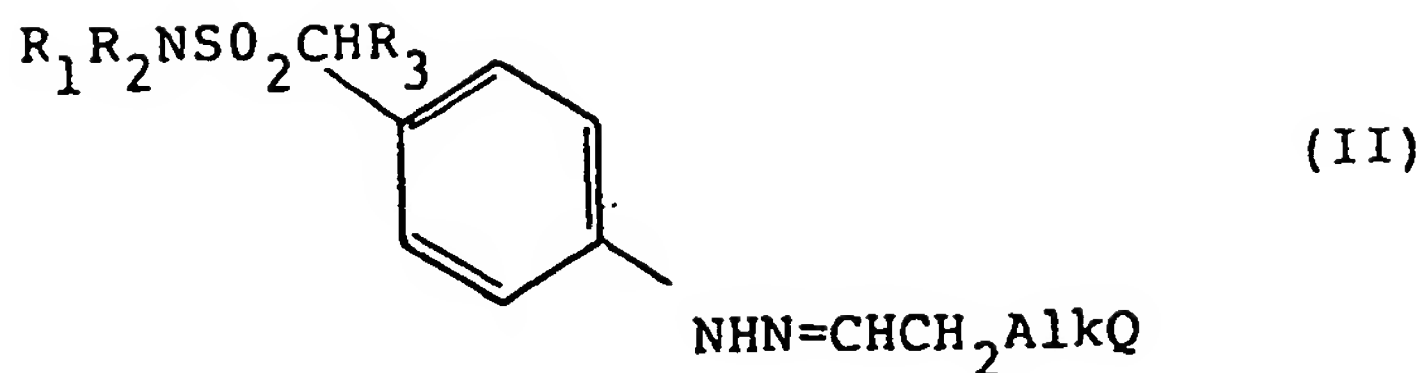
(I)

worin R_1 für ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-6} -Alkyl- oder
 C_{3-6} -Alkenylgruppe steht; R_2 für ein Wasserstoffatom oder
eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{3-6} -Alkenyl-, Aryl-, $Ar(C_{1-4})$ alkyl- oder
 C_{5-7} -Cycloalkylgruppe steht; R_3 für ein Wasserstoffatom oder
eine C_{1-3} -Alkylgruppe steht; R_4 und R_5 , die gleich oder ver-
schieden sein können, jeweils für ein Wasserstoffatom oder
eine C_{1-3} -Alkyl- oder Propenylgruppe stehen oder wobei R_4
und R_5 miteinander eine Aralkylidengruppe bilden; und Alk
für eine Alkylenkette mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen steht,
die unsubstituiert sein kann oder durch höchstens zwei C_{1-3} -

Alkylgruppen substituiert sein kann;
sowie die physiologisch annehmbaren Salze und Solvate davon.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch g e k e n n -
5 z e i c h n e t , daß in der allgemeinen Formel (I) R_1 für
ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-6} -Alkylgruppe steht und R_2
für ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{3-6} -Alkenyl-
oder $Ar(C_{1-4})$ alkylgruppe steht.
- 10 3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch g e -
k e n n z e i c h n e t , daß in der allgemeinen Formel (I)
 R_3 für ein Wasserstoffatom steht.
- 15 4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, da-
durch g e k e n n z e i c h n e t , daß in der allgemei-
nen Formel (I) R_4 und R_5 , die gleich oder verschieden sein
können, jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkyl-
gruppe stehen.
- 20 5. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch g e k e n n -
z e i c h n e t , daß in der allgemeinen Formel (I) R_1 für
ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe steht, R_2
für ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe, eine
 C_{3-4} -Alkenylgruppe oder eine $Ar(C_{1-2})$ alkylgruppe steht, R_3
25 für ein Wasserstoffatom steht und R_4 und R_5 , die gleich oder
verschieden sein können, jeweils für ein Wasserstoffatom
oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe stehen.
- 30 6. Verbindungen nach Anspruch 5, dadurch g e k e n n -
z e i c h n e t , daß in der allgemeinen Formel (I) R_1 für
ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe steht, R_2
für eine C_{1-3} -Alkylgruppe oder eine C_{3-4} -Alkenylgruppe
steht, R_3 und R_4 jeweils für ein Wasserstoffatom stehen und
 R_5 für ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe steht.

7. Verbindungen nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe 3-(2-(Methylamino)ethyl)-N-Methyl-1H-indol-5-methansulfonamid; 3-(2-Aminoethyl)-N,N-dimethyl-1H-indol-5-methansulfonamid; 3-(2-Aminoethyl)-N-(2-propenyl)-1H-indol-5-methansulfonamid; und die physiologisch annehmbaren Salze und Solvate davon.
8. 3-(2-Aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid und die physiologisch annehmbaren Salze und Solvate davon.
9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das physiologisch annehmbare Salz ein Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Fumarat, Maleat oder Succinat ist.
10. 3-(2-Aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid, Hydrochlorid.
11. 3-(2-Aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid, Succinat.
12. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 oder ein physiologisch annehmbares Salz oder Solvat davon zusammen mit einem oder mehreren physiologisch annehmbaren Trägern oder Streckmitteln enthält.
13. Verfahren zur Herstellung von heterocyclischen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 oder ihrer physiologisch annehmbaren Salze oder Solvate, dadurch gekennzeichnet, daß man
(A) eine Verbindung der allgemeinen Formel (II);



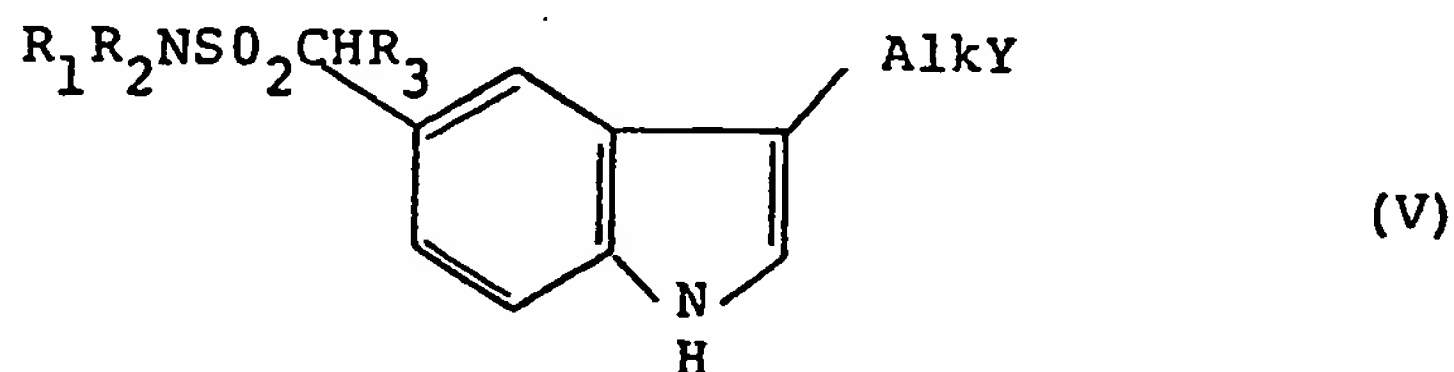
5

worin R_1 , R_2 , R_3 und Alk die im Zusammenhang mit der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben und Q die Gruppe NR_4R_5 (wobei R_4 und R_5 die im Zusammenhang mit der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben), oder ein geschütztes Derivat davon oder eine verlassende bzw. abspaltbare Gruppe bedeutet, cyclisiert oder

10

(B) eine Verbindung der allgemeinen Formel (V):

15



20

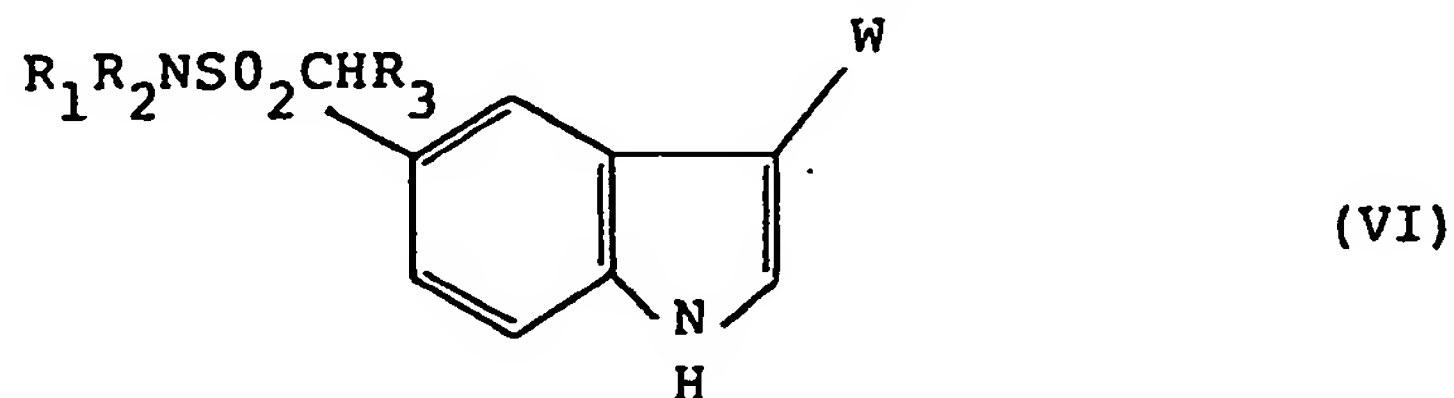
worin R_1 , R_2 , R_3 und Alk die im Zusammenhang mit der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben und Y eine leicht verdrängbare Gruppe ist,

25

oder ein geschütztes Derivat davon mit einer Verbindung der Formel $\text{R}_4\text{R}_5\text{NH}$ (worin R_4 und R_5 die im Zusammenhang mit der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben) umsetzt oder

(C) eine Verbindung der allgemeinen Formel (VI):

30



35

worin R_1 , R_2 und R_3 die im Zusammenhang mit der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben und W

für eine Gruppe steht, die zu der Gruppe AlkNR_4R_5 reduziert werden kann (wobei R_4 , R_5 und Alk die im Zusammenhang mit der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben),

5

oder ein Salz oder ein geschütztes Derivat davon reduziert und erforderlichenfalls und/oder gewünschtenfalls die so erhaltene Verbindung einer oder mehreren der folgenden Umsetzungen unterwirft:

10

(D) (1) die resultierende Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein Salz oder geschütztes Derivat davon in eine andere Verbindung der allgemeinen Formel (I) umwandelt und/oder

15

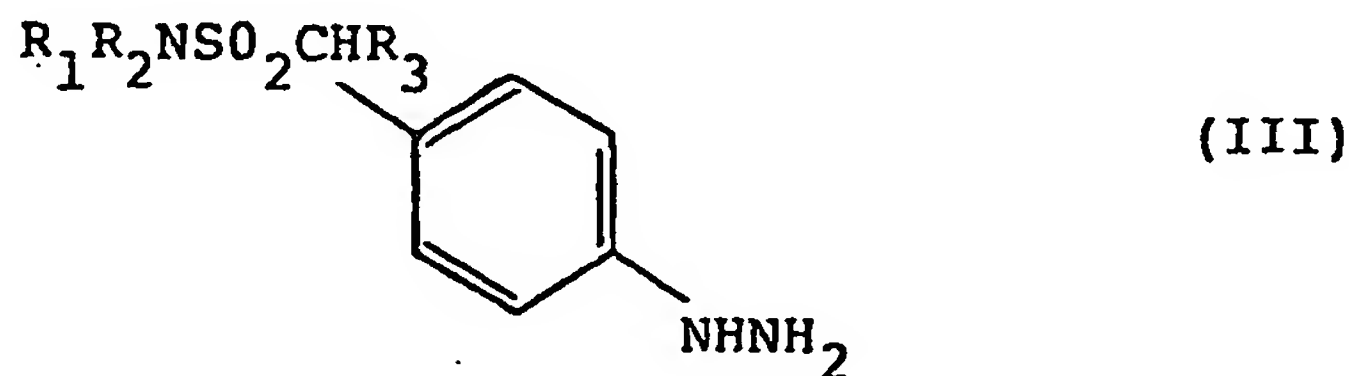
(2) irgendeine Schutzgruppe oder Schutzgruppen entfernt und/oder

20

(3) eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein Salz davon in ein physiologisch annehmbares Salz oder Solvat davon umwandelt.

25

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe A eine Verbindung der allgemeinen Formel (III)



30

worin R_1 , R_2 und R_3 die im Zusammenhang mit der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben, oder ein Salz davon mit einer Verbindung der Formel (IV):

35



worin Alk die im Zusammenhang mit der allgemeinen Formel (I) angegebene Bedeutung hat und Q wie in Anspruch 11 definiert ist,

5 oder einem Salz oder einem geschützten Derivat davon umsetzt.

15. Heterocyclische Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 oder ein physiologisch annehmbares Salz oder
10 Solvat davon zur Verwendung bei der Behandlung von Migräne.

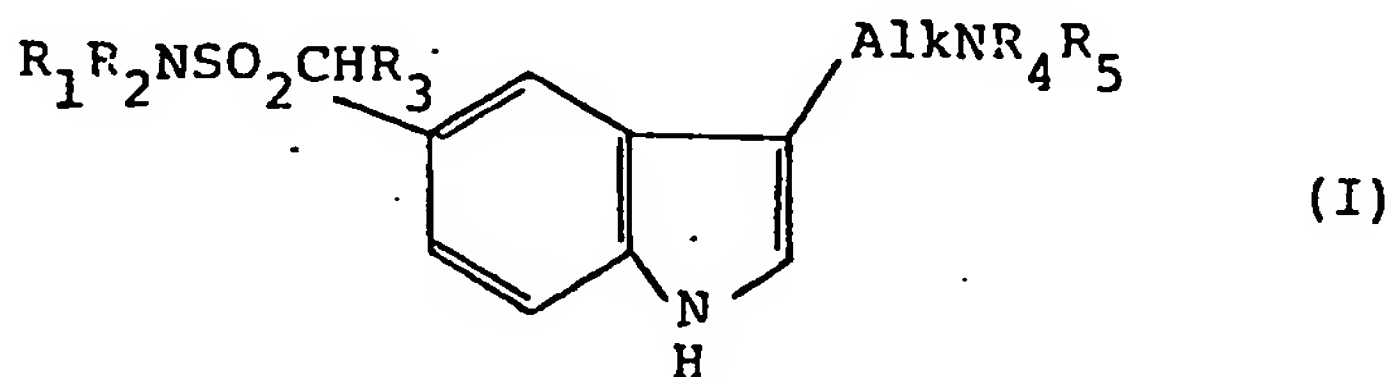
B E S C H R E I B U N G

Die Erfindung betrifft heterocyclische Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel. Die Erfindung betrifft auch die Verwendung dieser Verbindungen in der Medizin.

5

Gegenstand der Erfindung sind Indolverbindungen der allgemeinen Formel (I):

10



worin R_1 für ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-6} -Alkyl- oder C_{3-6} -Alkenylgruppe steht; R_2 für ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{3-6} -Alkenyl-, Aryl-, $Ar(C_{1-4})$ alkyl- oder C_{5-7} -Cycloalkylgruppe steht; R_3 für ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe steht; R_4 und R_5 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkyl- oder Propenylgruppe stehen oder R_4 und R_5 miteinander eine Aralkylidengruppe bilden; und Alk für eine Alkylenkette mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen steht, die unsubstituiert sein kann oder durch nicht mehr als zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann; sowie die physiologisch annehmbaren Salze und Solvate (zum Beispiel Hydrate) davon.

Die Erfindung umfaßt alle optischen Isomere der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und ihre Gemische mit Einschluß der racemischen Gemische.

30

In der allgemeinen Formel (I) können die Alkylgruppen geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen sein. Im Falle von R_1 haben sie 1 bis 6,

vorzugsweise 1 bis 3, Kohlenstoffatome. Beispiele für solche Alkylgruppen sind die Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Isopropylgruppe. Die Alkenylgruppen enthalten vorzugsweise 3 oder 4 Kohlenstoffatome. Beispiele hierfür sind die Propenyl- und Butenylgruppe. Die Cycloalkylgruppen enthalten vorzugsweise 5 oder 6 Kohlenstoffatome. Beispiele hierfür sind die Cyclopentyl- und Cyclohexylgruppe. Die Bezeichnung Aryl, entweder als solche oder in der Bezeichnung Aralkyl verwendet, bedeutet vorzugsweise Phenyl. Die Alkylgruppierungen der Aralkylgruppen enthalten vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatome. Beispiele für Aralkylgruppen sind die Benzyl- und Phenethylgruppe. Die Aralkylidengruppe ist vorzugsweise eine Arylmethylidengruppe, wie zum Beispiel die Benzylidengruppe.

15

Geeignete physiologisch annehmbare Salze der Indole der allgemeinen Formel (I) sind Säureadditionssalze mit organischen oder anorganischen Säuren, wie zum Beispiel die Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Fumarate, Maleate und Succinate. Auch andere Salze können zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) geeignet sein, wie zum Beispiel Kreatininsulfataddukte.

Im allgemeinen wird angenommen, daß Migräneschmerzen von den Gefäßen herrühren und durch eine zu starke Erweiterung der Verzweigungen des gemeinschaftlichen Bettes der Halsschlagader hervorgerufen werden (J.W. Lance, Mechanisms and Management of Migraine, Butterworths, Seiten 113-152 (1973)). Es hat sich gezeigt, daß eine Vielzahl von Vasokonstriktoren dazu geeignet ist, die Kopfschmerzen zu lindern. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind dem Methysergid in der Kontraktion des isolierten Streifens der Wadensehne des Hundes ähnlich (E. Apperley et al., Br. J. Pharmacol., 1980, 68, 215-224). Methysergid und Ergotamin sind bekanntlich zur Behandlung von Migräne geeignet, und sie ergeben beim anästhesierten Hund eine Erhöhung des Gefäßwiderstands der Hals-

schlagader. Es ist gesagt worden, daß dies die Grundlage ihrer Wirksamkeit ist (P.R. Saxena, Eur. J. Pharmacol, 1974, 27, 99-105 und P.R. Saxena und G.M. De Vlaam-Schluter, Headache, 142, 1974). Die getesteten Verbindungen kontrahieren selektiv das Halsschlagaderbett des anästhesierten Hundes. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind daher für die Migränebehandlung geeignet.

Durch die Erfindung wird auch ein Arzneimittel zur Verfügung gestellt, das mindestens eine Verbindung der Formel (I), ein physiologisch annehmbares Salz oder Solvat (zum Beispiel Hydrat) davon enthält und das zur Verabreichung nach einem beliebigen geeigneten Weg formuliert worden ist. Solche Arzneimittel können in herkömmlicher Weise unter Verwendung von pharmazeutisch annehmbaren Trägern oder Verdünnungs- bzw. Streckmitteln formuliert werden.

Somit können die erfindungsgemäßen Verbindungen für die orale, bukkale, parenterale oder rektale Verabreichung formuliert werden. Sie können auch zu einer Form formuliert werden, die für die Verabreichung durch Inhalierung oder Insufflation geeignet ist.

Für die orale Verabreichung können die Arzneimittel beispielsweise die Form von Tabletten oder Kapseln einnehmen, die durch herkömmliche Maßnahmen mit pharmazeutisch annehmbaren Exzipienzien, wie zum Beispiel Bindemitteln (zum Beispiel vorgelatinisierte Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon oder Hydroxypropylmethylcellulose); Füllstoffe (zum Beispiel Lactose, mikrokristalline Cellulose oder Calciumphosphat); Schmiermittel (zum Beispiel Magnesiumstearat, Talk oder Kieselsäure); Sprengmittel (zum Beispiel Kartoffelstärke oder Natriumstärkeglykollat); oder Netzmitteln (zum Beispiel Natriumlaurylsulfat), formuliert werden können. Die Tabletten können nach bekannten Methoden beschichtet werden. Flüssige Zubereitungen für die orale Verabreichung können bei-

spielsweise Lösungen, Sirups oder Suspensionsen sein. Sie können auch als Trockenprodukte zur Rekonstitution mit Wasser oder anderen geeigneten Trägern vor dem Gebrauch präsentiert werden. Solche flüssigen Zubereitungen können durch

5 herkömmliche Maßnahmen mit pharmazeutisch annehmbaren Additiven, wie Suspendierungsmitteln (zum Beispiel Sorbitsirup, Methylcellulose oder hydrierten genießbaren Fetten); Emulgatoren (zum Beispiel Lecithin oder Gummiacacia); nichtwäßrigen Trägern (zum Beispiel Mandelöl, öligen Estern oder Ethyl-

10 alkohol); und Konservierungsmitteln (zum Beispiel Methyl- oder Propyl-p-hydroxybenzoaten oder Sorbinsäure), hergestellt werden.

Für die bukkale Verabreichung können die Arzneimittel in

15 Form von Tabletten oder Lutschtabletten, die in herkömmlicher Weise formuliert worden sind, vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können für die parenterale Verabreichung durch Injektion mit Einschluß von her-

20 kömmlichen Katheterisierungstechniken oder durch Infusion formuliert werden. Formulierungen für die Injektion können in Einheitsdosisform, zum Beispiel in Ampullen, oder in Mehrfachdosisbehältern mit zugesetztem Konservierungsmittel präsentiert werden. Die Arzneimittel können auch solche For-

25 men, wie Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in öligen oder wäßrigen Trägern, darstellen, und sie können Formulierungshilfsmittel, wie Suspendierungs-, Stabilisierungs- und/oder Dispergierungsmittel, enthalten. Alternativ kann der Wirkstoff in Pulverform zur Rekonstitution mit einem geeigneten Träger, zum Beispiel sterilem pyrogenfreiem Wasser,

30 vor dem Gebrauch vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zu Zubereitungen für die rektale Verabreichung formuliert werden, beispielsweise zu Suppositorien oder Retentionseinläufen, die

35 beispielsweise herkömmliche Suppositoriengrundlagen, wie Kaobutter oder andere Glyceride, enthalten.

Zur Verabreichung durch Inhalierung werden die erfindungs-
gemäßen Verbindungen zweckmäßig in Form eines Aerosolsprays
aus unter Druck gesetzten Packungen oder Zerstäubern abge-
geben. Hierzu werden geeignete Treibmittel, zum Beispiel
5 Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan, Dichlortetra-
fluorethan, Kohlendioxid oder ein anderes geeignetes Gas,
verwendet. Im Falle eines Druckaerosols kann die Dosisein-
heit mittels eines Ventils zur Abgabe einer dosierten Menge
eingestellt werden. Kapseln und Patronen aus beispielsweise
10 Gelatine zur Verwendung in einer Inhalations- oder Insuffla-
torvorrichtung können formuliert werden, die ein Pulverge-
misch aus einer erfindungsgemäßen Verbindung und einer ge-
eigneten Pulvergrundlage, zum Beispiel Lactose oder Stärke,
enthalten.

15 Eine vorgeschlagene Dosis der erfindungsgemäßen Verbindun-
gen für die orale, parenterale, rektale oder bukkale Verab-
reichung bei der Migränebehandlung beim Menschen ist 0,1 bis
100 mg Wirkstoff pro Dosis. Diese Dosis kann beispielsweise
20 ein- bis viermal täglich verabreicht werden.

Aerosolzubereitungen werden vorzugsweise so gestaltet, daß
jede abgemessene Dosis oder "Puff" des Aerosols 20 µg bis
1000 µg der erfindungsgemäßen Verbindung enthält. Die Gesamt-
25 tagesdosis bei einem Aerosol liegt im Bereich von 100 µg bis
10 mg. Die Verabreichung kann mehrmals täglich, zum Beispiel
zwei-, drei-, vier- oder achtmal, erfolgen, wobei beispiels-
weise jeweils eine, zwei oder drei Dosen verabreicht werden.
Die Gesamttagesdosis und die abgemessene Dosis, die durch
30 Kapseln und Patronen in einem Inhalator oder Insufflator
verabreicht wird, kann doppelt so groß wie bei Aerosolzube-
reitungen sein.

Bei einer bevorzugten Klasse von Verbindungen der allgemei-
35 nen Formel (I) steht R_1 für ein Wasserstoffatom oder eine
 C_{1-6} -Alkylgruppe, und R_2 steht für ein Wasserstoffatom oder

eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{3-6} -Alkenyl- oder $Ar(C_{1-4})$ alkylgruppe.

Bei einer weiteren bevorzugten Klasse von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) steht R_3 für ein Wasserstoffatom.

5

Bei einer weiteren bevorzugten Klasse von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) stehen R_4 und R_5 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe, zum Beispiel eine Methylgruppe.

10

Eine bevorzugte Klasse von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) ist diejenige, bei der R_1 für ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe, zum Beispiel eine Methylgruppe, steht, R_2 für ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe, zum Beispiel eine Methyl-, Ethyl- oder Isopropylgruppe, eine C_{3-4} -Alkenylgruppe, zum Beispiel eine Propenylgruppe oder eine $Ar(C_{1-2})$ alkylgruppe, zum Beispiel eine Benzylgruppe, steht, R_3 für ein Wasserstoffatom steht und R_4 und R_5 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe, zum Beispiel eine Methylgruppe, stehen, sowie die physiologisch annehmbaren Salze und Solvate (zum Beispiel Hydrate) davon.

Eine besonders bevorzugte Klasse von Verbindungen gemäß der Erfindung ist diejenige, bei der R_1 für ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe, zum Beispiel eine Methylgruppe, steht, R_2 für eine C_{1-3} -Alkylgruppe, zum Beispiel eine Methylgruppe, oder eine C_{3-4} -Alkenylgruppe, zum Beispiel eine Propenylgruppe, steht, R_3 und R_4 jeweils für ein Wasserstoffatom stehen und R_5 für ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe, zum Beispiel eine Methylgruppe, steht, und die physiologisch annehmbaren Salze und Solvate (zum Beispiel Hydrate) davon.

Bevorzugte Verbindungen gemäß der Erfindung sind zum Beispiel: 3-(2-(Methylamino)ethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methan-

sulfonamid; 3-(2-Aminoethyl)-N,N-dimethyl-1H-indol-5-methansulfonamid; 3-(2-Aminoethyl)-N-(2-propenyl)-1H-indol-5-methansulfonamid; und die physiologisch annehmbaren Salze und Solvate (zum Beispiel Hydrate) dieser Verbindungen.

5

Eine besonders bevorzugte Verbindung gemäß der Erfindung ist: 3-(2-Aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid und die physiologisch annehmbaren Salze (zum Beispiel das Hydrochlorid und das Succinat) und die Solvate (zum Beispiel

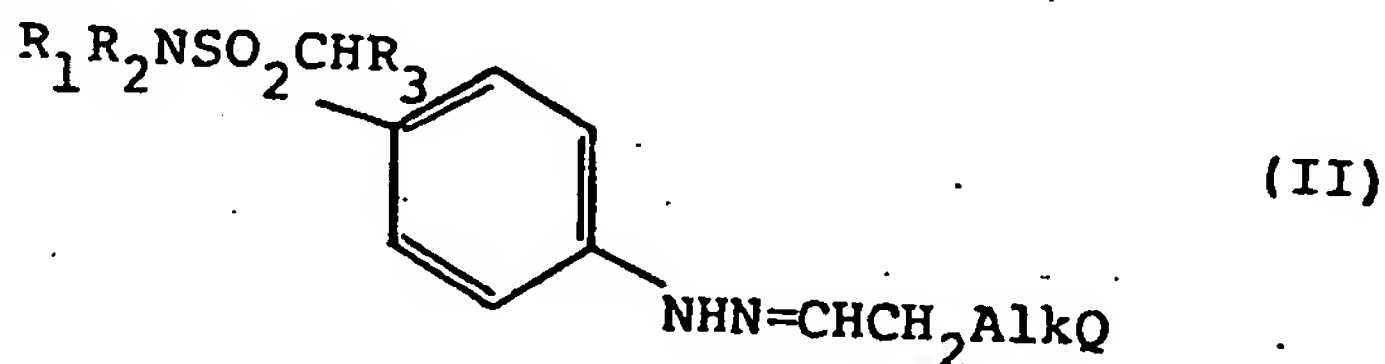
10

Hydrate) davon.
Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und ihre physiologisch annehmbaren Salze und Solvate (zum Beispiel Hydrate) können nach den nachstehend angegebenen allgemeinen Methoden hergestellt werden. Hierbei werden, wenn nichts anderes angegeben ist, die Gruppen R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 und Alk, wie im Zusammenhang mit der allgemeinen Formel (I) angegeben, definiert.

15

20 Nach einem allgemeinen Verfahren (A) können Verbindungen der allgemeinen Formel (I) durch Cyclisierung von Verbindungen der allgemeinen Formel (II):

25



(worin Q die Gruppe NR_4R_5 oder ein geschütztes Derivat davon oder eine verlassende, zum Beispiel abspaltbare, Gruppe, wie ein Halogenatom (zum Beispiel Chlor oder Brom), oder eine Acyloxygruppe, zum Beispiel Acetoxy, Chloracetoxy, Dichloracetoxy, Trifluoracetoxy oder p-Nitrobenzoyloxy, oder eine Sulfonatgruppe, zum Beispiel p-Toluolsulfonat oder Methylsulfonat, ist) hergestellt werden.

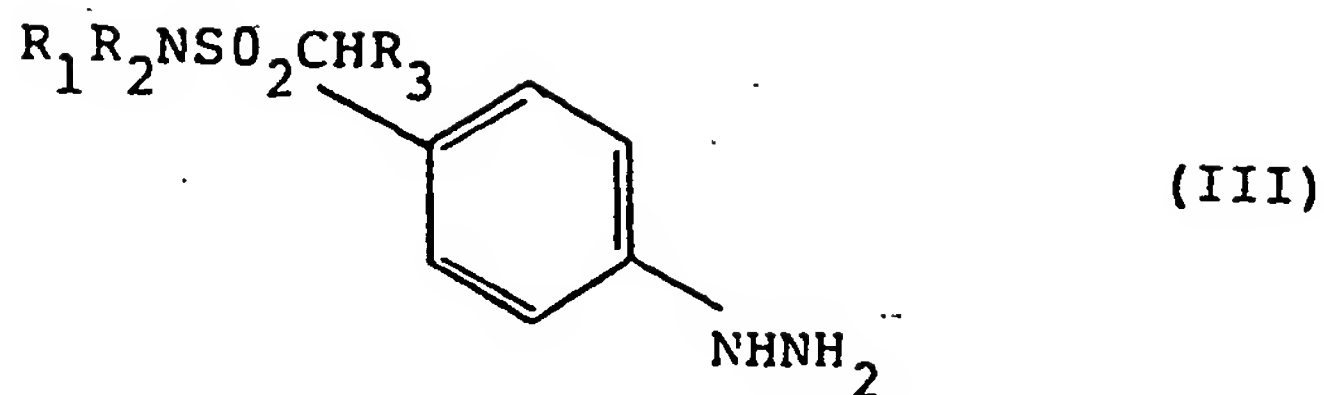
35

Besonders gut geeignete Ausführungsformen dieses Verfahrens:
werden nachstehend beschrieben.

Wenn Q die Gruppe NR_4R_5 (oder ein geschütztes Derivat davon)
5 ist, dann wird das Verfahren zweckmäßig in einem geeigneten
Reaktionsmedium, zum Beispiel einem wäßrigen organischen
Lösungsmittel, wie einem wäßrigen Alkohol (zum Beispiel Me-
thanol, Ethanol und Isopropanol) oder einem wäßrigen Ether
(zum Beispiel Dioxan), in Gegenwart eines sauren Katalysa-
10 tors durchgeführt. (In manchen Fällen kann der saure Kata-
lyзатор auch als Reaktionslösungsmittel wirken.) Geeignete
saure Katalysatoren sind zum Beispiel anorganische Säuren,
wie Schwefelsäure oder Salzsäure, oder organische Carbon-
säuren, wie Essigsäure. Alternativ kann die Cyclisierung
15 unter Verwendung von Polyphosphatester in einem chlorierten
Lösungsmittel (zum Beispiel Chloroform) oder unter Verwen-
dung einer Lewis-Säure, wie Zinkchlorid in Ethanol oder Bor-
trifluorid in Essigsäure, durchgeführt werden. Die Reaktion
kann geeigneterweise bei einer Temperatur von 20 bis 200°C,
20 vorzugsweise 50 bis 125°C, durchgeführt werden.

Wenn Q eine verlassende bzw. abspaltbare Gruppe, zum Bei-
spiel ein Chlor- oder Bromatom, ist, dann kann die Reaktion
in einem wäßrigen organischen Lösungsmittel, zum Beispiel
25 einem wäßrigen Alkohol (zum Beispiel Methanol, Ethanol oder
Isopropanol) oder einem wäßrigen Ether (zum Beispiel Dio-
xan), in Abwesenheit einer anorganischen Säure zweckmäßig
bei einer Temperatur von 20 bis 200°C, vorzugsweise 50 bis
125°C, durchgeführt werden. Dieses Verfahren führt zu der
30 Bildung einer Verbindung der Formel (I), bei der beide
Gruppen R_4 und R_5 Wasserstoffatome sind.

Nach einer besonderen Ausführungsform dieses Verfahrens
können Verbindungen der allgemeinen Formel (I) direkt durch
35 Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (III):



oder eines Salzes (zum Beispiel des Hydrochloridsalzes) davon mit einer Verbindung der Formel (IV):



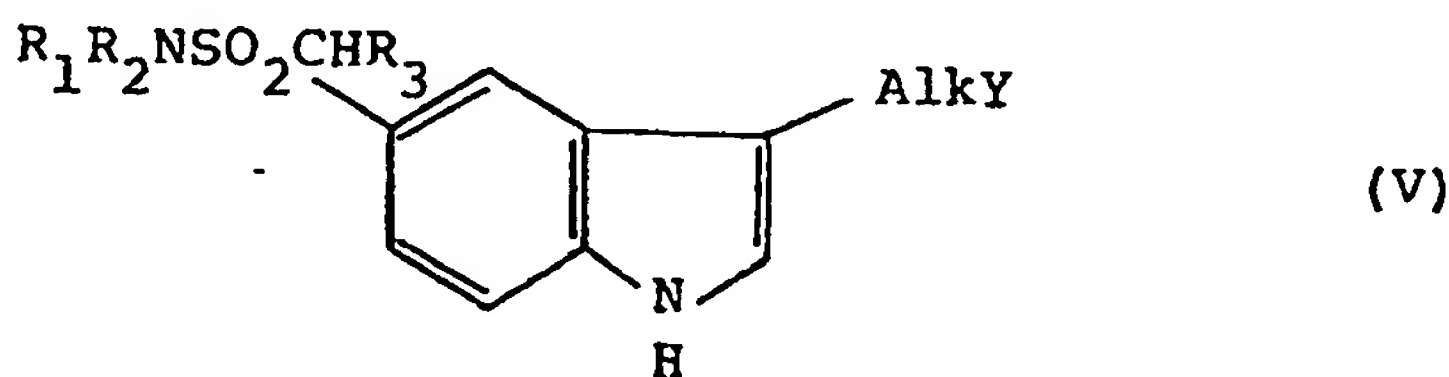
(worin Q wie oben definiert ist)

oder einem Salz oder geschützten Derivat davon (zum Beispiel einem Acetal, beispielsweise einem Dialkylacetal oder cyclischem Acetal, das beispielsweise mit einem geeigneten Alkylorthoformiat oder Diol gebildet worden ist oder als Bisulfitadditionskomplex geschützt worden ist) hergestellt werden, wobei die oben genannten geeigneten Reaktionsbedingungen zur Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel (II) angewendet werden (The Fischer-Indole Synthesis, B. Robinson, Seite 488, Wiley, 1982).

Verbindungen der allgemeinen Formel (II) können gewünschtenfalls als Zwischenprodukte isoliert werden, indem man eine Verbindung der Formel (III) oder ein Salz oder geschütztes Derivat davon mit einer Verbindung der Formel (IV) oder einem Salz oder geschützten Derivat davon in einem geeigneten Lösungsmittel, wie einem wäßrigen Alkohol (zum Beispiel Methanol) oder einem wäßrigen Ether (zum Beispiel Dioxan), bei Temperaturen von beispielsweise 20 bis 30°C umsetzt. Wenn ein Acetal einer Verbindung der Formel (IV) verwendet wird, dann kann es erforderlich sein, die Reaktion in Gegenwart einer Säure (zum Beispiel Essigsäure oder Salzsäure) durchzuführen.

Wie in den folgenden allgemeinen Verfahren (B) und (C) beschrieben wird, kann der Aminoalkylsubstituent $-\text{AlkNR}_4\text{R}_5$ in die 3-Stellung durch eine Vielzahl von herkömmlichen Techniken eingeführt werden, die beispielsweise die Modifizierung eines Substituenten in 3-Stellung oder die direkte Einführung des Aminoalkylsubstituenten in die 3-Stellung beinhalten können.

Somit sieht man bei einem weiteren allgemeinen Verfahren (B) zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (V):



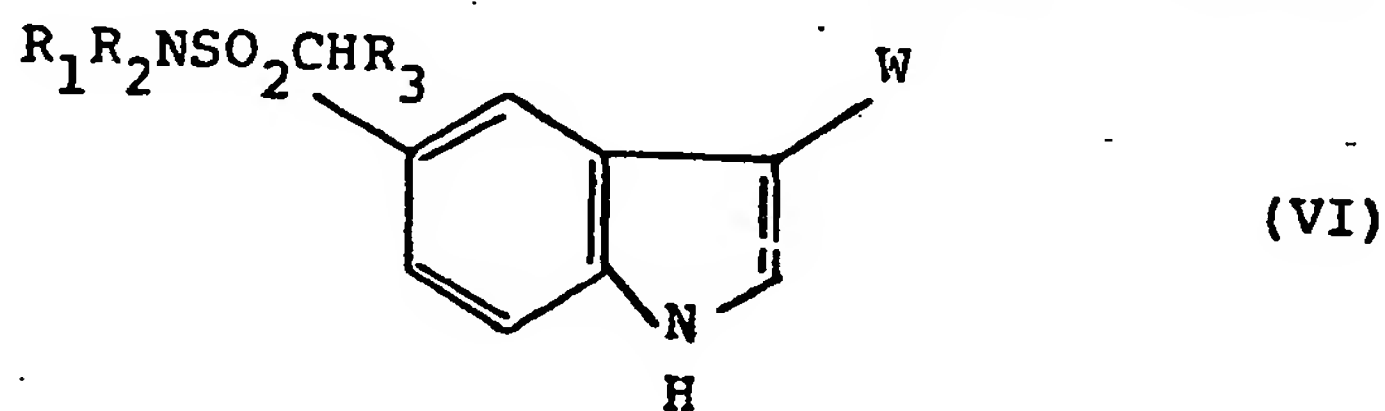
(worin Y eine leicht verdrängbare bzw. verschiebbare Gruppe ist) oder eines geschützten Derivats davon mit einer Verbindung der Formel $\text{R}_4\text{R}_5\text{NH}$ vor.

Diese Verdrängungs- bzw. Verschiebungsreaktion kann geeigneterweise mit denjenigen Verbindungen der Formel (V) durchgeführt werden, bei denen die Substituentengruppe Y ein Halogenatom (zum Beispiel Chlor, Brom oder Jod) oder eine Gruppe OR ist, wobei OR beispielsweise eine Acyloxygruppe, wie Acetoxy, Chloracetoxy, Dichloracetoxy, Trifluoracetoxy oder p-Nitrobenzoyloxy, oder eine Sulfonatgruppe (zum Beispiel p-Toluolsulfonat oder Methylsulfonat) ist.

Die obige Reaktion wird geeigneterweise in einem inerten organischen Lösungsmittel (gegebenenfalls in Gegenwart von Wasser) durchgeführt. Beispiele hierfür sind Alkohole, zum Beispiel Ethanol, Ether, zum Beispiel Tetrahydrofuran, Ester, zum Beispiel Ethylacetat, Amide, zum Beispiel N,N-Dimethylformamid, und Ketone, zum Beispiel Aceton. Das Verfahren kann bei einer Temperatur von beispielsweise -10 bis $+150^\circ\text{C}$, vorzugsweise 20 bis 50°C , durchgeführt werden.

Die Verbindungen der Formel (V), bei denen Y ein Halogenatom ist, können dadurch hergestellt werden, daß man ein Hydrazin der Formel (III) mit einem Aldehyd (oder einem geschützten Derivat davon) der Formel (IV), wobei Q ein Halogenatom ist, in einem wäßrigen Alkohol (zum Beispiel Methanol) oder einem wäßrigen Ether (zum Beispiel Dioxan), der eine Säure (zum Beispiel Essigsäure oder Salzsäure) enthält, umsetzt oder indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel (V), bei der Y eine Hydroxygruppe ist, mit dem geeigneten Phosphortrihalogenid umsetzt. Der als Zwischenprodukt gebildete Alkohol, bei dem Y eine Hydroxygruppe ist, kann auch dazu verwendet werden, Verbindungen der Formel (V) herzustellen, bei denen Y eine Gruppe OR ist, wobei man mit einer geeigneten aktivierten Verbindung (zum Beispiel einem Anhydrid oder Sulfonylchlorid) unter Anwendung von herkömmlichen Techniken acyliert oder sulfonyliert.

Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch durch ein weiteres allgemeines Verfahren (C) hergestellt werden, bei dem man eine Verbindung der allgemeinen Formel (VI):



(worin W für eine Gruppe steht, die unter Bildung der angestrebten AlkNR_4R_5 -Gruppe oder eines geschützten Derivats davon reduziert werden kann) oder ein Salz oder geschütztes Derivat davon reduziert.

Die erforderlichen Alk- und NR_4R_5 -Gruppen können durch Reduktionsstufen gebildet werden, die entweder gesondert oder miteinander in geeigneter Weise durchgeführt werden.

Beispiele für Gruppen, die durch den Substituenten W angegeben werden, sind die folgenden: TNO_2 (worin T für eine

Alk- oder eine Alkenylgruppe, entsprechend der Gruppe (Alk);
 AlkN_3 ; $\text{AlkNR}_4\text{COR}'_5$; $-\text{COCONR}_4\text{R}_5$; $(\text{CHR}_6)_x\text{CHR}_7\text{CN}$; CHR_7COZ ;
 $(\text{CHR}_6)_x\text{CR}_7=\text{NOH}$; $\text{CH}(\text{OH})\text{CHR}_7\text{NR}_4\text{R}_5$; COCHR_7Z ist (wobei R_6 und
 R_7 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils für
 5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe stehen, Z für
 eine Azidogruppe N_3 oder die Gruppe NR_4R_5 oder ein geschütz-
 tes Derivat davon steht, x den Wert 0 oder 1 hat und R'_5 ein
 Teil der Gruppe R_5 oder der Gruppe $\text{OR}_{\underline{\text{C}}}$ ist, wobei $\text{R}_{\underline{\text{C}}}$ für ei-
 ne Alkyl- oder eine Aralkylgruppe steht).

10

Gruppen, die zu der Gruppe Alk reduziert werden können,
 schließen entsprechende ungesättigte Gruppen und entspre-
 chende Gruppen, die eine oder mehrere Hydroxylgruppen oder
 Carbonylfunktionen enthalten, ein.

15

Gruppen, die zu der Gruppe NR_4R_5 reduziert werden können,
 wobei R_4 und R_5 beide Wasserstoff sind, sind Nitro-, Azido-,
 Hydroxyimino- und Nitrilgruppen. Die Reduktion einer Nitril-
 gruppe liefert die Gruppe CH_2NH_2 und liefert somit eine Me-
 20 thylengruppe der Gruppe Alk.

Die erforderliche NR_4R_5 -Gruppe, bei R_4 und/oder R_5 eine an-
 dere Bedeutung als Wasserstoff haben, kann durch Reduktion
 eines Nitrils $(\text{CHR}_6)_x\text{CHR}_7\text{CN}$ oder eines Aldehyds $(\text{CHR}_6)_x\text{CHR}_7\text{-}$
 25 CHO (wobei R_6 , R_7 und x die oben angegebenen Bedeutungen ha-
 ben) in Gegenwart eines Amins $\text{R}_4\text{R}_5\text{NH}$ hergestellt werden.

Eine besonders gut geeignete Methode zur Herstellung einer
 Verbindung der Formel (I), bei der R_4 und/oder R_5 eine ande-
 30 re Bedeutung als Wasserstoff haben, ist die reduktive Alky-
 lierung der entsprechenden Verbindung, bei der R_4 und/oder
 R_5 für Wasserstoff stehen, mit einem geeigneten Aldehyd oder
 Keton (zum Beispiel Acetaldehyd oder Benzaldehyd oder Aceton)
 in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels. In manchen
 35 Fällen (zum Beispiel zur Einführung der Gruppe R_5 , wobei R_5
 für Ethyl steht) kann der Aldehyd (zum Beispiel Acetaldehyd)

mit dem primären Amin kondensiert werden, und das so gebildete Zwischenprodukt kann danach mit einem geeigneten Reduktionsmittel reduziert werden.

5. Eine Verbindung der allgemeinen Formel (I), bei der R_5 ein Wasserstoffatom ist, kann auch durch Reduktion einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel (I), bei der R_5 für eine Benzylgruppe steht, zum Beispiel mit Wasserstoff, in Gegenwart eines Katalysators, wie 10% Palladium auf Kohle, hergestellt werden.

- 15 Die erforderliche NR_4R_5 -Gruppe, bei der R_4 und/oder R_5 eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, kann auch durch Reduktion des entsprechenden Amids, zum Beispiel $AlkNR_4COR'_5$ (wobei R'_5 die obige Definition hat), hergestellt werden.

Naturgemäß hängt die Auswahl des Reduktionsmittels und der Reaktionsbedingungen von der Natur der Gruppe W ab.

- 20 Geeignete Reduktionsmittel, die bei dem obigen Verfahren zur Reduktion von Verbindungen der Formel (VI) verwendet werden können, wobei W beispielsweise die Gruppen TNO_2 , $AlkN_3$, $(CHR_6)_xCHR_8CN$, $(CHR_6)_xCR_7=NOH$, $CH(OH)CHR_7NR_4R_5$ darstellt (wobei T, R_5 , R_6 und R_7 und x die obigen Definitionen haben), sind zum Beispiel Wasserstoff in Gegenwart eines Metallkatalysators, wie beispielsweise Raney-Nickel, oder eines Edelmetallkatalysators, wie Platin, Platinoxid, Palladium oder Rhodium, der beispielsweise auf Holzkohle, Kieselguhr oder Aluminiumoxid aufgebracht sein kann. Im Falle von
- 30 Raney-Nickel kann auch Hydrazin als Wasserstoffquelle verwendet werden. Dieses Verfahren kann geeigneterweise in einem Lösungsmittel, wie einem Alkohol, zum Beispiel Ethanol, einem Ether, zum Beispiel Dioxan oder Tetrahydrofuran, einem Amid, zum Beispiel Dimethylformamid, oder einem Ester, zum
- 35 Beispiel Ethylacetat, und bei einer Temperatur von -10 bis $+50^\circ C$, vorzugsweise -5 bis $+30^\circ C$, durchgeführt werden.

nachträglich
geändert

Das Reduktionsverfahren kann auch mit Verbindungen der Formel (VI), bei denen W zum Beispiel für die Gruppen TNO_2 , AlkN_3 , $\text{CH(OH)CHR}_7\text{NR}_4\text{R}_5$ oder COCHR_7Z steht (wobei T, R_7 und Z die obigen Definitionen haben), durchgeführt werden, wobei ein Alkalimetall- oder Erdalkalimetallborhydrid oder Cyanoborhydrid, zum Beispiel Natrium- oder Calciumborhydrid oder Cyanoborhydrid verwendet wird. Dieses Verfahren kann geeigneterweise in einem Alkohol, wie Propanol oder Ethanol, und bei einer Temperatur von 10 bis 100°C , vorzugsweise 50 bis 100°C , durchgeführt werden. In manchen Fällen kann die Reduktion unter Verwendung eines Borhydrids in Gegenwart von Kobalt-II-chlorid durchgeführt werden.

Die Reduktion von Verbindungen der Formel (VI), bei denen W zum Beispiel für die Gruppen TNO_2 , AlkN_3 , $\text{AlkNR}_4\text{COR}_5'$, CHR_7COZ , $(\text{CHR}_6)_x\text{CR}_7=\text{NOH}$, $\text{CH(OH)CHR}_7\text{NR}_4\text{R}_5$, $-\text{COCONR}_4\text{R}_5$ und COCHR_7Z steht (wobei T, R_5' , R_6 , R_7 , Z und x die vorstehenden Definitionen haben), kann auch unter Verwendung eines Metallhydrids, wie Lithiumaluminiumhydrid, durchgeführt werden. Dieses Verfahren kann in einem Lösungsmittel, zum Beispiel einem Ether, wie Tetrahydrofuran, und geeigneterweise bei einer Temperatur von -10 bis $+100^\circ\text{C}$, vorzugsweise 50 bis 100°C , durchgeführt werden.

Eine besondere Ausführungsform dieses Verfahrens schließt die Reduktion einer Verbindung der Formel (VI), bei der W die Gruppe CHR_7CN ist, beispielsweise durch katalytische Reduktion mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, wie Palladium oder Rhodium auf Aluminiumoxid, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Amins HNR_4R_5 , oder unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid ein.

Die Ausgangsmaterialien oder die Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel (VI) können nach analogen Methoden hergestellt werden, wie sie in der GB-OS 2 035 310 und in "A Chemistry of Heterocyclic Compounds - Indoles Part II", Kapitel

VI, herausgegeben von W.J. Houlihan (1972), Wiley, Interscience, New York beschrieben werden.

5 Eine Verbindung der Formel (VI), bei der W die Gruppe AlkNHCOR_5^1 ist, kann durch Acylierung des entsprechenden unsubstituierten Amins unter Anwendung von herkömmlichen Techniken hergestellt werden.

10 Der Fischer-Indol-Cyclisierungsprozeß kann dazu verwendet werden, um eine Verbindung der Formel (VI), bei der W die Gruppe $(\text{CHR}_6)_x \text{CHR}_7\text{CN}$ oder $\text{CHR}_6\text{CHR}_7\text{NO}_2$ ist, in herkömmlicher Weise herzustellen.

15 Die folgenden Reaktionen (D) können erforderlichenfalls und/oder gewünschtenfalls in jeder beliebigen Reihenfolge nach einem der oben beschriebenen Verfahren durchgeführt werden:

20 (1) die Umwandlung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder eines Salzes oder geschützten Derivats davon in eine andere Verbindung der allgemeinen Formel (I);

(2) die Entfernung irgendwelcher Schutzgruppen; und

25 (3) die Umwandlung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder eines Salzes davon in ein physiologisch annehmbares Salz oder Solvat (zum Beispiel Hydrat) davon.

30 Somit kann eine Verbindung der Formel (I) gemäß der Erfindung in eine andere Verbindung gemäß der Erfindung unter Anwendung herkömmlicher Verfahrensweisen umgewandelt werden.

35 So kann beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel (I), bei der eine oder mehrere Gruppen R_1 , R_2 , R_4 und R_5 Alkylgruppen sind, aus den entsprechenden Verbindungen der Formel (I), bei denen eine oder mehrere der Gruppen R_1 , R_2 , R_4 und R_5 Wasserstoffatome sind, hergestellt werden, indem

man mit einem geeigneten Alkylierungsmittel, wie einem Alkylhalogenid (zum Beispiel Methyl- oder Ethyljodid), Alkyltosylat (zum Beispiel Methyltosylat) oder Dialkylsulfat (zum Beispiel Dimethylsulfat) umsetzt. Die Alkylierungsreaktion wird geeigneterweise in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie einem Amid (zum Beispiel Dimethylformamid), einem Ether (zum Beispiel Tetrahydrofuran) oder einem aromatischen Kohlenwasserstoff (zum Beispiel Toluol), vorzugsweise in Gegenwart einer Base durchgeführt. Geeignete Basen sind zum Beispiel Alkalimetallhydride, wie Natriumhydrid, Alkalimetallamide, wie Natriumamid, Alkalimetallcarbonate, wie Natriumcarbonat, oder Alkalimetallalkoxide, wie Natrium- oder Kaliummethoxid, -ethoxid oder -t-butoxid.

Naturgemäß kann es bei einigen der oben beschriebenen Umwandlungen erforderlich oder zweckmäßig sein, empfindliche Gruppen im fraglichen Molekül zu schützen, um unerwünschte Nebenreaktionen zu vermeiden. So kann es beispielsweise während irgendeiner der oben beschriebenen Reaktionssequenzen notwendig sein, die Gruppe NR_4R_5 , wobei R_4 und/oder R_5 für Wasserstoff steht, mit einer Gruppe zu schützen, die leicht am Ende der Reaktionssequenz entfernbar ist. Solche Gruppen können zum Beispiel Aralkylgruppen, wie Benzyl, Diphenylmethyl oder Triphenylmethyl, sein, oder Acylgruppen, wie N-Benzyloxycarbonyl oder t-Butoxycarbonyl oder Phthaloyl, sein.

In einigen Fällen kann es auch zweckmäßig sein, den Indolstickstoff mit beispielsweise einer Aralkylgruppe, wie Benzyl, zu schützen.

30

Die nachfolgende Abspaltung der Schutzgruppe kann durch herkömmliche Verfahrensweisen erhalten werden. Somit kann eine Aralkylgruppe, wie Benzyl, durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Katalysators (zum Beispiel Palladium auf Holzkohle) oder Natrium und flüssigem Ammoniak abgespalten werden. Eine Acylgruppe, wie N-Benzyloxycarbonyl, kann durch Hydrolyse

35

mit beispielsweise Bromwasserstoff in Essigsäure oder durch Reduktion, beispielsweise katalytische Hydrierung, entfernt werden. Die Phthaloylgruppe kann durch Hydrazinolyse (zum Beispiel durch Behandlung mit Hydrazinhydrat) oder durch Behandlung mit einem primären Amin (zum Beispiel Methylamin) entfernt werden.

Wenn es gewünscht wird, eine Verbindung gemäß der Erfindung als physiologisch annehmbares Salz, zum Beispiel als Säure-additionssalz, zu isolieren, dann kann dies in der Weise erfolgen, daß man die freie Base der allgemeinen Formel (I) mit einer geeigneten Säure (zum Beispiel Bernsteinsäure oder Salzsäure), vorzugsweise unter Anwendung einer äquivalenten Menge in einem geeigneten Lösungsmittel (zum Beispiel wäßrigem Ethanol), behandelt.

Die Ausgangsmaterialien oder Zwischenverbindungen zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen können nach herkömmlichen Methoden hergestellt werden, die analog zu denen sind, die in der GB-OS 2 035 310 beschrieben werden.

So wie sie als letzte Hauptstufe der Herstellungssequenz verwendet werden, können die oben angegebenen allgemeinen Methoden zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Einführung der gewünschten Gruppen in einer Zwischenstufe bei der Herstellung der angestrebten Verbindung verwendet werden. So kann beispielsweise die erforderliche Gruppe in 5-Stellung entweder vor oder nach der Cyclisierung unter Bildung des Indolkerns eingeführt werden. Bei derartigen vielstufigen Verfahren sollte daher naturgemäß die Reihenfolge der Reaktionen so gewählt werden, daß die Reaktionsbedingungen keine im Molekül vorhandenen Gruppen beeinträchtigen, die im Endprodukt gewünscht werden.

Die Erfindung wird in den Beispielen erläutert. Alle Temperaturen werden in °C ausgedrückt. "Hyflo" ist ein Filtrationshilfsmittel.

Die Chromatographie wurde unter Verwendung von Silicagel (Merck, Kieselgel 60, Art. 7734) durchgeführt. Die Dünnschichtchromatographie (t.l.c.) wurde auf Kieselsäure (Macherly-Nagel, Polygram) durchgeführt, wenn nichts anderes angegeben wird. Bei der Chromatographie und der Dünnschichtchromatographie wurden die folgenden Abkürzungen für die Definition des Elutionsmittels verwendet:

- | | | |
|----|--|-----------|
| | (A) Methylenchlorid-Ethanol-0,88 Ammoniak | 100:8:1 |
| 10 | (B) Methylenchlorid-Ethanol-0,88 Ammoniak | 40:8:1 |
| | (C) Cyclohexan-Ethylacetat | 1:4 |
| | (D) Ethylacetat-Toluol | 1:1 |
| | (E) Ethylacetat-Toluol | 3:7 |
| | (F) Methylenchlorid-Ethanol-0,88 Ammoniak | 30:8:1 |
| 15 | (G) Methylenchlorid-Ethanol-0,88 Ammoniak | 150:8:1 |
| | (H) Methylenchlorid-Ethanol-0,88 Ammoniak | 25:8:1 |
| | (I) Chloroform-Methanol | 97:3 |
| | (J) Methylenchlorid-Ethanol-0,88 Ammoniak | 20:8:1 |
| | (K) Ether-Isopropanol-Wasser-0,88 Ammoniak | 20:20:8:1 |
| 20 | (L) Ethylacetat-Isopropanol-Wasser | |
| | -0,88 Ammoniak | 25:15:8:2 |
| | (M) Methylenchlorid-Methanol | 95:5 |
| | (N) Methylenchlorid-Ethanol-0,88 Ammoniak | 50:8:1 |
| | (O) Methylenchlorid-Ethanol-0,88 Ammoniak | 10:8:1 |
| 25 | (P) Chloroform-Methanol | 95:5 |
| | (Q) Methylenchlorid-Ethanol-0,88 Ammoniak | 200:8:1 |

Die Zwischenprodukte wurden routinemäßig auf die Reinheit durch Dünnschichtchromatographie überprüft, wobei UV-Licht für die Erfassung und Sprühreagenzien, wie DNP und Kaliumpermanganat, verwendet wurden. Weiterhin wurden Indolzwischenprodukte in der Weise erfaßt, daß mit wäßriger Cersulfat-Lösung besprüht wurde. Tryptamine wurden dadurch erfaßt, daß mit einer Lösung von Jodplatinsäure oder Cersulfat gesprüht wurde.

B e i s p i e l 1

3-(2-Aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid,
Maleat5 (a) 4-Amino-N-methylbenzolzomethansulfonamid, Hydrochlorid

Eine Suspension von N-Methyl-4-nitrobenzolzomethansulfonamid (30 g) in Ethanol (150 ml), Wasser (300 ml) und Salzsäure (2N, 65 ml) wurde auf 10% Palladiumoxid auf
10 Holzkohle (7,5 g, 50%ige Paste mit Wasser) bis zum Aufhören der Wasserstoffaufnahme hydriert (9,75 l). Der Katalysator wurde durch Filtration durch "hyflo" entfernt, und das Filterkissen wurde mit Wasser (30 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingedampft,
15 wodurch die Titelverbindung als hellgelbes Pulver (28,2 g), Fp. 143-144°C, erhalten wurde.

(b) 4-Hydrazino-N-methylbenzolzomethansulfonamid, Hydrochlorid

20 Eine Lösung von Natriumnitrit (13,72 g) in Wasser (160 ml) wurde langsam zu einem gekühlten gerührten Gemisch von 4-Amino-N-methylbenzolzomethansulfonamid (39,3 g), Wasser (240 ml) und konz. Salzsäure (400 ml) so gegeben, daß die Temperatur nicht über 0°C hinausging. Nach 15-
25 minütigem Rühren wurde dieses Gemisch langsam zu einer kalten Lösung von Zinn-II-chloriddihydrat (221,1 g) in konz. Salzsäure (400 ml) gegeben, wobei wiederum die Temperatur unterhalb 0°C gehalten wurde. Nach beendigter Zugabe wurde das Gemisch auf Raumtemperatur abkühlen ge-
30 lassen (1 h). Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, mit Diethylether (4 x 250 ml) gut gewaschen und bei 45°C getrocknet, wodurch die Titelverbindung als weißes Pulver (31,6 g) erhalten wurde. Die Perjodattitration zeigte, daß das Produkt eine Reinheit von 91,3%
35 hatte.

T.l.c. (A) Rf. 0,4

(c) 3-(2-Aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid,
Maleat

5 Eine Lösung von 4-Hydrazino-N-methylbenzoldimethylsulfonyl-
amidhydrochlorid (10 g) und 4-Chlorbutanal dimethylace-
tal (6,5 g) in Ethanol/Wasser (5:1, 500 ml) wurde 2 h
am Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde sodann abgekühlt
und zur Trockene unter vermindertem Druck eingedampft.
Der orange-braune Rückstand wurde durch Säulenchromato-
10 graphie (B) gereinigt, wodurch das Tryptamin als Öl
(3,9 g) erhalten wurde. Eine Lösung dieses Materials
(3,9 g) in Ethanol (50 ml) und Methanol (10 ml) wurde
mit einer Lösung von Maleinsäure (1,7 g) in Ethanol (10
ml) behandelt, und die resultierende Lösung wurde zu
15 einem dicken Öl eingeeengt, das sich beim Abkühlen ver-
festigte. Auf diese Weise wurde die Titelverbindung,
Fp. 140-141°C, erhalten.

Analyse Gefunden: C 50,1 H 5,3 N 10,6

Theoretische Werte für $C_{12}H_{17}N_3O_2S \cdot C_4H_4O_4$

20 C 50,1 H 5,5 N 11,0

T.l.c. (F) Rf. 0,26

B e i s p i e l 2

25 3-(2-Aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid,
Maleat

(a) 3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-N-
methyl-1H-indol-5-methansulfonamid

30

Eine Suspension des Produkts des Beispiels 1(b) (7 g)
und 2-(4,4-Diethoxybutyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (8,15
g) in verdünnter Essigsäure (25%, 450 ml) wurde 0,5 h
bei Raumtemperatur gerührt und sodann 1 h am Rückfluß
35 erhitzt. Die resultierende Suspension wurde zwischen
Wasser (1 l) und Ethylacetat (200 ml) aufgeteilt. Die

wäßrige Schicht wurde mit weiterm Ethylacetat (3 x 250 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden kombiniert, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung (auf pH = 7) gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Das Abdampfen des Lösungsmittels lieferte die Titelverbindung als hellorangen Schaum (4,5 g). Dieser wurde in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung verwendet.

T.l.c. (C) Rf. = 0,63; Verunreinigungen bei Rf. = 0,45 und = 0,07

(b) Phenylmethyl-[2-[5-[[(methylamino) sulfonyl] methyl]-1H-indol-3-yl]ethyl]carbamate

Eine heiße Lösung des Produkts der Stufe (a) (4,5 g) in Ethanol (70 g) wurde mit Hydrazinhydrat (2,8 ml) behandelt und 2 h Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der zurückgebliebene Feststoff wurde in Natriumcarbonatlösung (2N, 50 ml) und Tetrahydrofuran (20 ml) suspendiert und mit Benzylchloroformiat (3,15 ml) behandelt. Nach 2 h wurde die wäßrige Schicht mit Ethylacetat (4 x 50 ml) extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet (MgSO_4), und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Die Chromatographie (D) lieferte die Titelverbindung als gelben Schaum (2,5 g), der in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

T.l.c. (E) Rf. = 0,35

(c) 3-(2-Aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid, Maleat

Eine Lösung des Produkts der Stufe (b) (0,85 g) in Methanol (10 ml) wurde auf vorreduziertem Palladiumoxid auf Kohle (10%, 300 mg) bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck 6 h lang hydriert (Wasserstoffaufnahme 30 ml). Der Katalysator wurde abfiltriert (Hyflo) und mit Methanol (100 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt, und

der zurückgebliebene weiße Feststoff (0,56 g) wurde durch Säulenchromatographie (F) gereinigt, wodurch das Tryptamin als weißer Schaum (0,26 g) erhalten wurde. Ein Teil dieses Produkts (0,13 g) in absolutem Ethanol (5 ml) wurde mit Maleinsäure (0,052 g) behandelt, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Das zurückgebliebene Öl kristallisierte aus Tetrahydrofuran (5 ml) mit wenigen Tropfen Ethanol, wodurch die Titelverbindung als grauweißer Feststoff, Fp. 150-154°C, (0,11 g) erhalten wurde.

Analyse Gefunden: C 50,2 H 5,6 N 10,7

Theoretische Werte für $C_{12}H_{17}N_3O_2S \cdot C_4H_4O_4$

C 50,1 H 5,5 N 10,9%

T.l.c. (F) Rf. = 0,26

B e i s p i e l 3

3-(2-Aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid

20 (a) 4-[2-(3-Cyanopropyliden)hydrazino]-N-methylbenzolmethansulfonamid

Eine Lösung des Produkts des Beispiels 1(b) (2 g) und 3-Cyanopropanaldimethylacetal (1,4 g) in Wasser (25 ml) wurde mit verdünnter Salzsäure (2N, 5 Tropfen) behandelt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der resultierende weiße Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser (20 ml), Ether (100 ml) gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet, wodurch die Titelverbindung (2,1 g), Fp. 124-125°C, erhalten wurde.

30 (b) 3-(Cyanomethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid

Eine Suspension des Produkts der Stufe (a) (0,7 g) in Polyphosphatester (7 g) und Chloroform (14 ml) wurde 5 min am Rückfluß erhitzt und sodann auf Eis gegossen.

Die resultierende Suspension wurde 20 min mit Eis gerührt und sodann mit Chloroform (4 x 20 ml) extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet. Hierauf wurde das Lösungsmittel entfernt, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (G) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als rötliches halbfestes Produkt (0,38 g) erhalten. Das Produkt war unrein und wurde direkt in der nächsten Stufe verwendet.

T.l.c. (G) Rf. = 0,4 mit Verunreinigungen bei Rf. = 0,44 und = 0,46

(c) 3-(2-Aminoethyl)-N-Methyl-1H-indol-5-methansulfonamid

Eine Lösung des Produkts der Stufe (b) (0,15 g) in methanolischem Ammoniak wurde auf vorreduziertem Rhodium auf Aluminiumoxid (5%, 0,15 g) 18 h bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Die Dünnschichtchromatographie (F) zeigte, daß die Lösung eine Hauptkomponente mit Rf. = 0,26 enthielt, die identisch mit derjenigen von 3-(2-Aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid, hergestellt nach Beispiel 1, war.

B e i s p i e l 4

25 3-(2-Aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid

Zu einer Lösung des Produkts des Beispiels 3(b) (0,15 g) in trockenem Tetrahydrofuran (20 ml) wurde Lithiumaluminiumhydrid (0,15 g) gegeben, und die resultierende Suspension wurde 1 h lang am Rückfluß (unter Stickstoffatmosphäre) erhitzt. Überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid wurde durch Zugabe von Ethylacetat (5 ml) zerstört, worauf wäßrige Kaliumcarbonatlösung (10 ml, gesättigt) zugesetzt wurde. Die wäßrige Schicht wurde mit Ethanol (10 ml) extrahiert. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck abgedampft, und das zurückgebliebene Öl wurde durch Säulenchromatographie (H) ge-

reinigt, wodurch die leicht unreine Titelverbindung als Öl (21 mg) erhalten wurde. Die NMR- und Dünnschichtanalyse (F) Rf. = 0,26 zeigte, daß das Produkt mit einer Probe, hergestellt gemäß Beispiel 1, identisch war.

5

B e i s p i e l 5

3-(2-Aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid10 (a) N-Methyl-4-[2-(4-Nitrobutyliden)hydrazino]-benzolmethansulfonamid

15 Zu einer Lösung des Produkts des Beispiels 1(b) (1 g) in Wasser (20 ml) wurde 4-Nitrobutanal (0,5 g) gegeben. Innerhalb weniger Minuten schied sich ein Öl ab. Die resultierende Suspension wurde mit Dichlormethan (4 x 20 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄), und das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft, wodurch die Titelverbindung als dickes Öl (1,08 g) erhalten wurde.

20

Analyse Gefunden: C 45,3 H 5,6 N 17,3

Theoretische Werte für C₁₂H₁₈N₄O₄S·0,2H₂O

C 45,6 H 5,2 N 17,7%

T.l.c. Isopropylacetat/Cyclohexan (3:1), Rf. = 0,26

25

(b) N-Methyl-3-(2-nitroethyl)-1H-indol-5-methansulfonamid

30 Eine Lösung des Produkts der Stufe (a) (2 g) in Chloroform (40 ml) und Polyphosphatester (20 g) wurde 3 min am Rückfluß erhitzt. Sodann wurde das Gemisch auf Eis (50 g) und Natriumbicarbonatlösung (8%, 20 ml) gegossen. Das Gemisch wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt und mit Chloroform (4 x 50 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄) und konzentriert. Der Rückstand wurde durch Schnellchromatographie (Merck 9385) 35 (I) gereinigt, wodurch die Titelverbindung als Öl (0,72 g)

erhalten wurde, das in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

T.l.c. (Q) Rf. = 0,26, NMR 5,2 τ (Triplett CH_2NO_2)

5 (c) 3-(2-Aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid

10 Eine Lösung des Produkts der Stufe (b) (0,13 g) in Ethylacetat (5 ml) wurde auf vorreduziertem 10% Palladiumoxid auf Holzkohle (0,2 g, 50%ige Paste mit Wasser) 2 h lang hydriert. Danach hörte die Wasserstoffaufnahme auf (20 ml). Der Katalysator wurde durch Filtration (Hyflo) entfernt, und das Filtrat wurde eingeengt. Der Rückstand wurde durch Schnellchromatographie (Kieselgel 15 9385) gereinigt, wodurch die Titelverbindung (8 mg) als Öl erhalten wurde. Die Dünnschichtchromatographie (F), Rf. = 0,26, zeigte, daß das Produkt mit dem Produkt des Beispiels 1 identisch war.

20

B e i s p i e l 6

3-(2-Aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid

(a) 4-[2-(4-Chlorbutyliden)hydrazino]-N-methylbenzolmethansulfonamid

25

30 Ein Gemisch aus dem Produkt des Beispiels 1(b) (0,54 g), 4-Chlorbutanaldimethylacetal (0,30 g), Wasser (4 ml) und Salzsäure (2N; 2 Tropfen) wurde 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde filtriert, und der Feststoff wurde mit Wasser (20 ml) gewaschen, luftgetrocknet (1 h) und über Nacht im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet, wodurch die Titelverbindung als cremefarbener Feststoff (0,44 g), Fp. 77-79°C (zers.), erhalten wurde.

35

(b) 3-(2-Chlorethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid

Eine Lösung des Produkts der Stufe (a) (0,29 g) in Chloroform (3 ml) wurde zu einer Lösung von Polyphosphatester (2,92 g) in Chloroform (2 ml) gegeben. Die gelbe Lösung wurde 5 min lang am Rückfluß erhitzt. Die resultierende braune Lösung wurde dann sofort auf Eis (ca. 20 g) gegossen, sorgfältig mit Natriumbicarbonatlösung (8%, ca. 50 ml) bis zur basischen Reaktion verdünnt und bei Raumtemperatur 15 min lang gerührt. Das Gemisch wurde sodann mit Chloroform (3 x 20 ml) extrahiert, und die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingedampft, wodurch die rohe Titelverbindung als gelbbraunes Öl (0,60 g) erhalten wurde, welches in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

T.l.c. (I), Hauptkomponenten: Rf. = 0,25, 0,32, Nebenprodukte: Rf. = 0,0, 0,05, 0,43 und 0,57

(c) 3-(2-Aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid

Eine Lösung des Produkts der Stufe (b) (0,60 g) in Methanol (4 ml) wurde mit Ammoniumhydroxid (30 ml) verdünnt, und die Suspension wurde in einem Autoklaven bei 90°C 110 min lang gerührt. Das Gemisch wurde filtriert, und das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, wodurch ein gelber Gummi erhalten wurde. Dieser wurde mit absolutem Ethanol (2 x 30 ml) azeotropisch acyliert, wodurch ein klebriger Feststoff (0,46 g) erhalten wurde. Dieses Material wurde durch Chromatographie (J) gereinigt, wodurch die Titelverbindung als hellgelbes Öl (0,036 g) erhalten wurde. Die Dünnschichtchromatographie (J), Rf. = 0,23, und die NMR-Analyse zeigten, daß das Produkt mit dem Produkt des Beispiels 1 identisch war.

B e i s p i e l 7

3-(2-Aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid,
Hydrochlorid

- 5 Zu einer Lösung der freien Tryptaminbase (0,267 g), herge-
stellt nach der Methode des Beispiels 1, in Ethanol (3 ml)
wurde 3,1N ethanolischer Chlorwasserstoff zugesetzt, bis
die Lösung gerade sauer reagierte. Die gelbe Lösung wurde
zum Sieden erhitzt, und beim Abkühlen schied sich die Titel-
10 verbindung in Form von hellen, cremefarbenen Mikronadeln
(0,26 g), Fp. 229-231°C, ab.

Analyse Gefunden: C 47,7 H 6,1 N 13,4

Theoretische Werte für $C_{12}H_{17}N_3O_2S \cdot HCl$

C 47,4 H 6,0 N 13,8%

- 15 T.l.c. (J), Rf. = 0,3

B e i s p i e l 8

20 3-(2-Aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid, He-
misuccinat

- Zu einer heißen Lösung der freien Tryptaminbase (0,267 g),
hergestellt nach der Methode des Beispiels 1, in Ethanol (3
ml) wurde eine heiße Lösung von Bernsteinsäure (0,059 g) in
25 Ethanol (3 ml) gegeben. Nach dem Abkühlen schied sich die
Titelverbindung als grauweißes Pulver (0,29 g), Fp. 179-181°C,
ab.

Analyse Gefunden: C 51,5 H 6,2 N 12,6

Theoretische Werte für $C_{12}H_{17}N_3O_2S \cdot 0,5C_4H_6O_4$

- 30 C 51,5 H 6,2 N 12,9%

T.l.c. (J), Rf. = 0,30

B e i s p i e l 9

- 35 3-(2-Aminoethyl)-N-(phenylmethyl)-1H-indol-5-methansulfon-
amid, Verbindung mit Kreatinin, Schwefelsäure und Wasser
(1:1:1:1:2)

(a) 4-Nitro-N-(phenylmethyl)benzolphansulfonamid

5 Benzylamin (0,8 ml) wurde in einer Portion zu einer Lösung von 4-Nitrobenzolphansulfonylchlorid (0,6 g) in Dichlormethan (50 ml), die bei Umgebungstemperatur gerührt wurde, gegeben. Ein weißer Feststoff fiel auf einmal aus. Es wurde 1 h lang weiter gerührt, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der zurückgebliebene Feststoff wurde mit Wasser (100 ml), Ether (200 ml) gewaschen und getrocknet. Die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff (0,64 g), Fp. 180-181°C, erhalten. Eine Probe (0,2 g) wurde aus heißem Ethanol (5 ml) umkristallisiert, wodurch analysenreines Material als grauweißer Feststoff (0,15 g), Fp. 182-183°C, erhalten wurde.

(b) 4-Amino-N-(phenylmethyl)benzolphansulfonamid

20 Eine Suspension des Produkts der Stufe (a) (5 g) in Methanol (150 ml) wurde auf vorreduziertem 10% Palladiumoxid auf Holzkohle (1 g) bei Raumtemperatur und -druck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 20 min vollständig, wobei 1,1 l absorbiert worden waren. Der Katalysator wurde abfiltriert (Hyflo), mit weiterem Methanol (500 ml) gewaschen, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Das Produkt wurde als grauweißer Feststoff (3,75 g), Fp. 116-117°C, erhalten. Eine kleine Probe (0,15 g) wurde aus heißem Methanol (3 ml) und einigen Tropfen Ether kristallisiert, wodurch die Titelverbindung (0,1 g), Fp. 117-118°C, erhalten wurde.

(c) 4-Hydrazino-N-(phenylmethyl)-benzolphansulfonamid, Hydrochlorid

35 Eine dicke Suspension des Produkts der Stufe (b) (3,68 g) in konz. Salzsäure (50 ml) wurde bei -5°C gerührt, während eine Lösung von Natriumnitrit (50 ml) in Wasser

5
10

15

23

25

30

35

T.l.c. (K), Rf. = 0,41

B e i s p i e l 10

3-(2-Aminoethyl)-N-phenyl-1H-indol-5-methansulfonamid, Ver-
bindung mit Kreatinin, Schwefelsäure und Wasser (1:1:1:1)

5 (a) 4-Amino-N-phenylbenzolzomethansulfonamid

Eine Lösung von 4-Nitro-N-phenylbenzolzomethansulfonamid
(11,0 g) in Ethylacetat (400 ml) wurde bei Raumtempera-
tur und -druck auf vorreduziertem 10% Palladiumoxid auf
10 Holzkohle (1,0 g, 50%ige Paste mit Wasser) 4 h lang hy-
driert, bis die Wasserstoffaufnahme aufhörte (2,7 l).
Methanol (400 ml) wurde zugesetzt, und der Katalysator
wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vakuum einge-
dampft, wodurch die Titelverbindung als weißer Feststoff
15 (8,98 g), Fp. 180-182°C, erhalten wurde.

(b) 4-Hydrazino-N-phenylbenzolzomethansulfonamid, Hydrochlorid

Nach einer ähnlichen Verfahrensweise wie in Beispiel 9
20 (c) wurde das Produkt der Stufe (a) (7,4 g) diazoti-
siert und sodann mit Zinn-II-chlorid reduziert, wodurch
die Titelverbindung als lohfarbener Feststoff (2,0 g),
F.p. 168-170°C, (aus Ethanol) erhalten wurde.

25 (c) 3-(2-Aminoethyl)-N-phenyl-1H-indol-5-methansulfonamid,
Verbindung mit Kreatinin, Schwefelsäure und Wasser
(1:1:1:1)

Nach einer ähnlichen Verfahrensweise wie in Beispiel 9
30 (d) wurde das Produkt der Stufe (b) (0,5 g) mit 4-Chlor-
butanaldimethylacetal (0,25 g) kondensiert, wodurch das
Tryptamin als Öl erhalten wurde. Das Öl wurde in einem
heißen Gemisch aus Ethanol (40 ml) und Wasser (5 ml) auf-
gelöst, und es wurde eine wäßrige Lösung von Kreatinin
35 und Schwefelsäure (1:1, 2M, 0,9 ml) zugesetzt. Die Fil-
tration des abgekühlten Gemisches lieferte die Titelver-

Analyse	Gefunden:	C 45,6	H 5,4	N 14,8
Theoretische Werte für $C_{17}H_{19}N_3O_2S \cdot C_4H_7N_3O \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$				
		C 45,2	H 5,4	N 15,0%

T.l.c. (L), Rf. = 0,4

10 3-(2-Aminoethyl)-N-cyclohexyl-1H-indol-5-methansulfonamid,
Verbindung mit Kreatinin, Schwefelsäure und Wasser (1:1:1:1)

15 Nach einer ähnlichen Verfahrensweise wie in Beispiel 9
(a) wurde 4-Nitrobenzoldimethylsulfonchlorid (0,3 g) mit
Cyclohexylamin (0,36 ml) behandelt, wodurch die Titel-
verbindung (0,25 g), Fp. 170-171°C (aus Ethanol), erhal-
ten wurde.

20

(b) 4-Amino-N-cyclohexylbenzolz-methansulfonamid

Nach einer ähnlichen Verfahrensweise wie in Beispiel 9
(b) wurde das Produkt der Stufe (a) (6,4 g) hydriert,
25 wodurch die Titelverbindung (5,0 g), Fp. 141-143°C (aus
Isopropanol), erhalten wurde.

30 Nach einer ähnlichen Verfahrensweise wie in Beispiel 9
(c) wurde das Produkt der Stufe (b) (1,0 g) diazotisiert
und sodann mit Zinn-II-chlorid reduziert, wodurch die
Titelverbindung als weißer Feststoff (0,25 g), Fp. 158
35 -160°C, Reinheit 90%, erhalten wurde.

T.l.c. (N), Rf. = 0,16

(d) 3-(2-Aminoethyl)-N-cyclohexyl-1H-indol-5-methansulfonamid, Verbindung mit Kreatinin, Schwefelsäure und Wasser (1:1:1:1)

5 Nach einer ähnlichen Verfahrensweise wie in Beispiel 9
(d) wurde das Produkt der Stufe (c) (0,19 g) mit 4-Chlor-
butanaldimethylacetal (0,09 g) kondensiert und einer
Schnellchromatographie (Kieselgel 9385) (B) unterworfen,
wodurch das Tryptamin als farbloses Glas (0,1 g) erhal-
10 ten wurde. Das Produkt wurde in einem heißen Gemisch aus
Ethanol (9 ml) und Wasser (1 ml) aufgelöst und mit einer
Lösung von Kreatinin und Schwefelsäure (2M, 1:1, 0,15 ml)
behandelt. Nach dem Abkühlen und Kratzen des Glases wur-
de die Titelverbindung als helle cremefarbene kristalli-
15 ne feste Substanz abgeschieden (0,1 g), Fp. 218-221°C
(zers.) nach dem Trocknen im Vakuum über P₂O₅ während 10
h bei 60°C.

Analyse Gefunden: C 44,7 H 6,1 N 14,7

Theoretische Werte für C₁₇H₂₅N₃O₂S · C₄H₇N₃O · H₂SO₄ · H₂O

20 C 44,7 H 6,4 N 14,9%

B e i s p i e l 12

3-(2-Aminoethyl)-N,N-dimethyl-1H-indol-5-methansulfonamid,
25 Maleat

(a) 4-Amino-N,N-dimethylbenzoldmethansulfonamid

Eine Suspension von N,N-Dimethyl-4-nitrobenzoldmethansul-
30 fonamid (4,2 g) in Methanol (300 ml) wurde auf vorredu-
ziertem 10%igem Palladiumoxid auf Holzkohle (1 g) bei
Atmosphärendruck und -temperatur hydriert. Die Wasser-
stoffaufnahme war nach 1 h beendet. Der Katalysator
wurde abfiltriert (Hyflo), mit Ethylacetat (400 ml) ge-
35 waschen, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Die Ti-
telverbindung wurde als dremefarbener Feststoff (3,3 g),
Fp. 151-152°C, erhalten.

(b) 4-Hydrazino-N,N-dimethylbenzolsulfonamid, Hydrochlorid

Zu einer gerührten Suspension des Produkts der Stufe

5 (a) (3,2 g) in konz. Salzsäure (35 ml) und Wasser (17 ml) bei -5°C (Eis-Salz-Bad) wurde eine Lösung von Natriumnitrit (1,1 g) in Wasser (3 ml) mit einer solchen Geschwindigkeit gegeben, daß die Temperatur nicht über 0°C hinausging. Nach 10minütigem Rühren wurde die gelbe
10 Lösung zu einer Lösung von Zinn-II-chloriddihydrat (17 g) in konz. Salzsäure (40 ml) bei -10°C mit einer solchen Geschwindigkeit gegeben, daß die Temperatur nicht über 0°C hinausging. Es wurde 1 h bei Raumtemperatur weitergerührt, und der Feststoff wurde sodann durch Fil-
15 tration gesammelt, mit Ether (500 ml) gewaschen und im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet. Das Rohprodukt (2,95 g) wurde aus heißem Ethanol (40 ml) und Methanol (20 ml) kristallisiert, wodurch die Titelverbindung als weißer Feststoff (1,6 g), Fp. $155-156^{\circ}\text{C}$, erhalten wurde.

20 (c) 3-(2-Aminoethyl)-N,N-dimethyl-1H-indol-5-methansulfonamid, Maleat

Eine Lösung des Produkts der Stufe (b) (1 g) und von 4-
25 Chlorbutanaldimethylacetal (0,7 g) in Ethanol:Wasser (5:1, 50 ml) wurde 1 h 40 min lang am Rückfluß erhitzt. Die gekühlte Lösung wurde unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der rotbraune Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (B) gereinigt, wodurch das
30 Tryptamin als Öl (0,13 g) erhalten wurde. Eine Lösung dieses Produkts in Ethanol (5 ml) wurde mit Maleinsäure (0,054 g) behandelt und sodann zu einem Schaum konzentriert. Dieser wurde mit Ether verrührt, und das Produkt wurde im Vakuum bei 80°C getrocknet, wodurch die Titel-
35 verbindung als hygroscopischer Feststoff (0,06 g) erhalten wurde.

Analyse Gefunden: C 51,6 H 6,0 N 10,1
 Theoretische Werte für $C_{13}H_{19}N_3O_2S \cdot C_4H_4O_4$
 C 51,4 H 5,8 N 10,6%

T.l.c. (F); Rf. = 0,34

5

Bei einem weiteren Versuch wurde eine heiße Lösung des
 Tryptamins (0,07 g) in Ethanol:Wasser (8:1, 6 ml) mit
 einer Lösung von Kreatinin und Schwefelsäure (1:1,
 0,125 ml, 2N), welche in einer Portion zugegeben wurde,
 10 behandelt. Nach dem Abkühlen kristallisierte die Titel-
 verbindung als Kreatinin-Sulfat-Addukt (85 mg), Fp. 197
 -198°C, aus. Es wurde bei 60°C getrocknet.

Analyse Gefunden: C 40,3 H 5,7 N 16,1
 Theoretische Werte für $C_{13}H_{19}N_3O_2S \cdot C_4H_7N_3O \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$
 15 C 40,0 H 5,9 N 16,5%

B e i s p i e l 13

20 3-(2-Aminoethyl)-N-(2-phenylethyl)-1H-indol-5-methansulfon-
amid, Hydrochlorid-1/4-hydrat

(a) 4-Nitro-N-(2-phenylethyl)benzolphansulfonamid

25 Nach einer ähnlichen Verfahrensweise wie in Beispiel 9
 (a) wurde 4-Nitrobenzolphansulfonylchlorid (6,0 g) mit
 2-Phenylethylamin (8 ml) kondensiert, wodurch die Titel-
 verbindung als leicht brauner Feststoff (7,5 g), Fp. 101
 -103°C, erhalten wurde.

30 (b) 4-Amino-N-(2-phenylethyl)benzolphansulfonamid

Nach einer ähnlichen Verfahrensweise wie in Beispiel 9
 (b) wurde das Produkt der Stufe (a) (7,0 g) in Ethanol
 hydriert, wodurch die Titelverbindung als weißer Fest-
 35 stoff (6,0 g), Fp. 123-125°C (aus Ethanol), erhalten
 wurde.

(c) 4-Hydrazino-N-(2-phenylethyl)benzolsulfonamid,
Hydrochlorid

5 Nach einer ähnlichen Verfahrensweise wie in Beispiel 9
(c) wurde das Produkt der Stufe (b) (4 g) diazotisiert
und reduziert, wodurch die Titelverbindung (3,0 g), Fp.
160-163°C (aus Ethanol), erhalten wurde.

10 (d) 3-(2-Aminoethyl)-N-(2-phenethyl)-1H-indol-5-methansul-
fonamid, Hydrochlorid, 1/4-Hydrat

15 Nach einer ähnlichen Verfahrensweise wie in Beispiel 9
(d) wurde das Produkt der Stufe (c) (2,0 g) mit 4-Chlor-
butanaldimethylacetal (1,0 g) kondensiert und schnell-
chromatographiert (Kieselgel 9385), wodurch das Tryptamin
als gelbes Öl erhalten wurde. Das Öl wurde in Methanol
(10 ml) aufgelöst, und die Lösung wurde mit ethanoli-
schem Chlorwasserstoff (ca. 2 ml) angesäuert und mit
20 Ether (200 ml) verdünnt. Der Ether wurde von dem resul-
tierenden Gummi abdekantiert und durch weiteren trocke-
nen Ether (200 ml) ersetzt. Das Kratzen bewirkte eine
Kristallisation des Gummis. Der resultierende Feststoff
wurde abfiltriert, im Vakuum getrocknet, und die Titel-
verbindung wurde als cremefarbener Feststoff (0,65 g),
25 Fp. 115-119°C, erhalten.

Analyse Gefunden: C 57,25 H 6,2 N 10,3
Theoretische Werte für $C_{19}H_{23}N_3O_2S \cdot HCl \cdot 0,25H_2O$
C 57,3 H 6,2 N 10,5%

T.l.c. (J), Rf. = 0,4

30 B e i s p i e l 14

3-(2-Aminoethyl)-N-(2-propenyl)-1H-indol-5-methansulfonamid,
Hydrochlorid

35

(a) 4-Nitro-N-(2-propenyl)benzolmethansulfonamid

4-Nitrophenylmethansulfonylchlorid (5,0 g) wurde tropfenweise in trockenem Dichlormethan (50 ml) zu einer gerührten Lösung von Allylamin (3,3 ml) in trockenem Dichlormethan (50 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff im Verlauf von 15 min gegeben. Es wurde 45 min lang weitergerührt. Das Gemisch wurde mit Wasser (3 x 50 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), und das Lösungsmittel wurde abgedampft, wodurch ein sehr heller gelber Feststoff (5,22 g) erhalten wurde. Eine Probe (0,26 g) wurde aus Ethanol umkristallisiert, wodurch die Titelverbindung in Form von sehr hellen gelben Nadeln (0,182 g), Fp. 118-120,5°C, erhalten wurde.

(b) 4-Amino-N-(2-propenyl)benzolmethansulfonamid, Hydrochlorid

Natriumborhydrid (0,37 g) in Ethanol (120 ml) wurde tropfenweise im Verlauf von 30 min zu einer gerührten Lösung des Produkts der Stufe (a) (5,0 g) und von Zinn-II-chloriddihydrat (22 g) in Ethanol (400 ml) bei 65°C unter Stickstoff gegeben. Nach weiterem 30minütigem Rühren bei 65°C wurde das Gemisch in einem Eisbad abgekühlt und mit Eiswasser (400 ml) und anschließend mit 5N Natriumhydroxidlösung (40 ml, auf pH 8) versetzt. Auf diese Weise wurde eine milchige Emulsion erhalten. Das Ethanol wurde bei vermindertem Druck abgedampft, und weitere 5N Natriumhydroxidlösung (110 ml) wurde zugesetzt. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat (3 x 250 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft, wodurch ein gelber Feststoff (4,96 g) erhalten wurde. Eine Probe (0,3 g) wurde in Ethanol (1,5 ml) aufgelöst, und ethanolischer Chlorwasserstoff (ca. 3M, 0,6 ml) wurde zugesetzt, wodurch ein hellgelber Niederschlag erhal-

ten wurde, der abfiltriert und im Vakuum bei 45°C getrocknet wurde, wodurch die Titelverbindung in Form von hellgelben Kristallen (0,239 g), Fp. 153,5-155°C, erhalten wurde.

5

(c) 4-Hydrazino-N-(2-propenyl)benzolphansulfonamid, Hydrochlorid

10

15

20

25

Eine Lösung von Natriumnitrit (1,06 g) in Wasser (2,5 ml) wurde tropfenweise zu einer gerührten Suspension des Produkts der Stufe (b) (3,5 g) in 5N Salzsäure (28 ml) zwischen -8°C und -3°C unter Stickstoff gegeben. Es wurde 80 min bei ca. -3°C weitergerührt. Das Gemisch wurde filtriert, und das klare gelbe Filtrat wurde tropfenweise aus einem eisgekühlten, ummantelten Tropftrichter in eine gerührte Lösung von Zinn-II-chloridhydrat (17,5 g) in konz. Salzsäure (17,5 ml) zwischen -2°C und +1°C im Verlauf von 35 min gegeben. Nach dem Aufwärmen auf 10°C im Verlauf von 15 min wurde das Gemisch filtriert, und der Rückstand wurde mit konz. Salzsäure (4 x 5 ml) und trockenem Ether (4 x 30 ml) gewaschen. Das Produkt wurde getrocknet, wodurch die Titelverbindung als sehr heller gelber Feststoff (2,44 g), Fp. 163-166°C, enthaltend 5% anorganisches Material, erhalten wurde.

(d) 3-(2-Aminoethyl)-N-(2-propenyl)-1H-indol-5-methansulfonamid, Hydrochlorid

30

35

Das Produkt der Stufe (c) (1,5 g) wurde unter Rückfluß bei 4-Chlorbutanal dimethylacetal (0,83 g) in 5:1 Ethanol:Wasser (75 ml) unter Rühren unter Stickstoff über 1,5 h erhitzt. Das Gemisch wurde in 8%ige wäßrige Natriumbicarbonatlösung (25 ml) eingegossen, und das Ethanol wurde bei Raumtemperatur (Vakuumpumpe) abgedampft. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat (4 x 40 ml) extra-

hiert, und die organischen Schichten wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft, wodurch ein braunes Öl (1,62 g) erhalten wurde. Die weitere Extraktion der wäßrigen Schichten mit Butanon (3 x 40 ml), das Trocknen (MgSO_4) und das Eindampfen lieferten eine weitere Menge (0,3 g) des braunen Öls.

Die kombinierten Rohprodukte wurden durch Schnellchromatographie (Kieselgel 9385, H) gereinigt, wodurch ein heller gelber Schaum (0,55 g) erhalten wurde. Der Schaum wurde in absolutem Ethanol (2 ml) aufgelöst, und ethanolischer Chlorwasserstoff (ca. 3M, 0,6 ml) wurde zugesetzt, wodurch eine klare Lösung (pH 3) erhalten wurde. Die Zugabe von Ethylacetat (10 ml) und anschließend von trockenem Ether (60 ml) lieferte einen weißen Niederschlag, der mit trockenem Ether (3 x 70 ml) verrührt wurde. Der Niederschlag wurde abfiltriert und im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet, wodurch die Titelverbindung als pulverförmiger weißer Feststoff (0,484 g), Fp. ca. 90-150°C erhalten wurde. Das Produkt wurde bei 75°C getrocknet.

T.l.c. (L), Rf. = 0,45

Analyse Gefunden: C 50,7 H 5,9 N 12,3

Theoretische Werte für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}\cdot\text{HCl}$

 C 51,0 H 6,1 N 12,7%

B e i s p i e l 15

3-(2-Aminoethyl)-N-(1-methylethyl)-1H-indol-5-methansulfonamid, Verbindung mit Maleinsäure (2:3)

(a) N-(1-Methylethyl)-4-nitrobenzolphansulfonamid

Nach einer ähnlichen Verfahrensweise wie in Beispiel 9 (a) wurde 4-Nitrobenzolphansulfonylchlorid (5 g) mit Isopropylamin (5,63 ml) umgesetzt, wodurch die Titel-

verbindung (4,14 g), Fp. 146-147°C (aus Ethanol) erhalten wurde.

(b) 4-Amino-N-(1-methylethyl)benzolphansulfonamid

5

Nach einer ähnlichen Verfahrensweise wie in Beispiel 9 (b) wurde das Produkt der Stufe (a) in Ethanol hydriert, wodurch die Titelverbindung (2,45 g), Fp. 105-107°C, (aus Isopropanol) erhalten.

10

(c) 4-Hydrazino-N-(1-methylethyl)benzolphansulfonamid, Hydrochlorid

15

Nach einer ähnlichen Verfahrensweise wie in Beispiel 9 (c) wurde das Produkt der Stufe (b) diazotisiert und reduziert, wodurch die Titelverbindung als weißes Pulver (1,5 g) erhalten wurde. Die Reinheit, bestimmt durch Perjodatitration, war 79%. T.l.c. (A), Rf. = 0,36

20

(d) 3-(2-Aminoethyl)-N-(1-methylethyl)-1H-indol-5-methansulfonamid, Verbindung mit Maleinsäure (2:3)

25

Ein Gemisch des Produkts der Stufe (c) (1,5 g) und 4-Chlorbutanal dimethylacetal (0,7 g) in einem Gemisch aus Ethanol (35 ml) und Wasser (5 ml) wurde 30 min auf 50°C erhitzt. Ammoniumacetat (0,97 g) wurde zugegeben, und das Gemisch wurde 4 h lang am Rückfluß erhitzt. Die Suspension wurde sodann mit Wasser (200 ml) verdünnt, und der Feststoff wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde mit Ethylacetat (3 x 50 ml) gewaschen, und die Waschflüssigkeiten wurden verworfen. Die wäßrige Schicht wurde durch Zugabe von festem Kaliumcarbonat (30 g) alkalisch gemacht, und das Gemisch wurde mit Ethylacetat (4 x 50 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet (Na_2SO_4) und unter vermindertem Druck eingedampft. Das zurückgebliebene Öl wurde chromatographiert (B), und das Tryptamin

30

35

(0,2 g) wurde in Ethanol (5 ml) aufgelöst. Maleinsäure (78,5 g) in Ethanol (5 ml) wurde zugegeben, und die Lösung wurde zur Trockene eingeeengt, wodurch ein hellbrauner Gummi erhalten wurde. Beim Verrühren mit Isopropanol (3 x 5 ml) wurde die Titelverbindung als hellbraunes Pulver (0,21 g), Fp. 150-152°C, erhalten.

Analyse Gefunden: C 50,9 H 5,9 N 8,6
Theoretische Werte für $C_{14}H_{21}N_3O_2S \cdot 1,5C_4H_4O_4$
 C 51,2 H 5,8 N 9,0%

10 T.l.c. (H), Rf. = 0,30

B e i s p i e l 16

15 3-(2-Aminoethyl)-N-ethyl-1H-indol-5-methansulfonamid, Maleat, Hemihydratverbindung mit Diethylether (10:10:5:1)

(a) 4-Amino-N-ethylbenzolz-methansulfonamid

20 Eine Lösung von N-Ethyl-4-nitrobenzolz-methansulfonamid (4,35 g) in warmem Ethanol (125 ml) wurde zu 10% Palladiumoxid auf Kohle (0,75 g, 50%ige wäßrige Paste), das in Ethanol (25 ml) vorreduziert worden war, gegeben. Es wurde bei Atmosphärendruck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme (1400 ml) hörte nach 20 min auf. Die Suspension
25 wurde filtriert, und der Katalysator wurde mit Methanol (100 ml) und Ethanol (100 ml) gewaschen. Beim Eindampfen des kombinierten Filtrats und der Waschflüssigkeiten wurde ein grauer Feststoff (2,0 g) erhalten, der aus Isopropanol (120 ml) kristallisiert wurde, wodurch die
30 Titelverbindung in Form von cremefarbenen Mikronadeln (1,48 g), Fp. 161-164°C, erhalten wurde.

(b) N-Ethyl-4-hydrazinbenzolz-methansulfonamid, Hydrochlorid

35 Natriumnitrit (1,0 l) in Wasser (12 ml) wurde langsam zu einer gerührten Suspension von -5°C des fein vermah-

lenen Produkts der Stufe (a) (3,14 g) in konz. Salzsäure (30 ml) gegeben, wobei die Temperatur unterhalb 0°C gehalten wurde. Das resultierende Gemisch wurde bei -5°C 15 min lang gerührt und sodann langsam zu einer kalten (-5°C) gerührten Lösung von Zinn-II-chlorid (16,52 g) in konz. Salzsäure (30 ml) gegeben, wobei die Lösung unterhalb 0°C gehalten wurde.

Nachdem das Gemisch innerhalb eines Zeitraums von 1 h auf Raumtemperatur erwärmen gelassen worden war, wurde die Suspension filtriert, und der Feststoff wurde mit Ether gewaschen, wodurch die Titelverbindung als weißer Feststoff (2,06 g), Fp. 169-170°C, erhalten wurde.

(c) 3-(2-Aminoethyl)-N-ethyl-1H-indol-5-methansulfonamid, Maleat, Hemihydratverbindung mit Diethylether (10:10:5:1)

Eine Lösung des Produkts der Stufe (b) (0,425 g) und von 4-Chlorbutanaldimethylacetal (0,244 g) in Ethanol-Wasser (5:1) (20 ml) wurde bei 50°C 40 min lang gerührt. Ammoniumacetat (0,7394 g) wurde zugesetzt, und sodann wurde mit Salzsäure der pH-Wert der Lösung auf 4 eingestellt. Die resultierende Lösung wurde 2 h am Rückfluß erhitzt.

Das hellbraune Gemisch wurde mit Wasser (200 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (3 x 100 ml) gewaschen. Die wäßrige Lösung wurde mit Kaliumcarbonat (fest) alkalisch gemacht und sodann mit Ethylacetat (4 x 100 ml) extrahiert. Das nachfolgende Eindampfen der getrockneten (MgSO₄) organischen Extrakte lieferte einen braunen Schaum (0,38 g), der durch Chromatographie (N) gereinigt wurde, wodurch das Tryptamin als hellbrauner Gummi (0,1435 g) erhalten wurde.

T.l.c. (H), Rf. = 0,4

Analyse Gefunden: C 50,1 H 5,8 N 9,4

30 Eine Lösung von Natriumnitrit (1,12 g) in Wasser (10 ml)
wurde tropfenweise unter Rühren über einen Zeitraum von
10 min zu einer Paste des Produkts der Stufe (a) (3,0 g)
in konz. Salzsäure (4,8 ml) bei 0 bis -5°C gegeben. Das
35 Gemisch wurde auf -5°C abgekühlt und portionsweise im
Verlauf von 10 min zu einer heftig gerührten Lösung von

Natriumsulfit (5,02 g) und Natriumacetat (5 g) in Wasser (40 ml) bei 0 bis -5°C gegeben. Nach 20 min wurde das Gemisch im Verlauf von 1 h auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und sodann 1 h lang auf 75-85°C erhitzt. Die Lösung wurde filtriert und mit konz. Salzsäure (5,2 ml) angesäuert. Sie wurde auf 80-85°C erhitzt und mit weiterer konz. Salzsäure (28 ml) versetzt. Die Lösung wurde hierauf abgekühlt, und die Titelverbindung schied sich als cremefarbener Feststoff (2,15 g) ab. Das Produkt wurde in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung verwendet.

T.l.c. Methanol-Ethylacetat (1:4), Rf. = 0,6, 0,9 (geringfügig)

15 (c) 3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-1H-indol-5-methansulfonamid

Ein Gemisch von 2-(4,4-Diethoxybutyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (0,58 g), dem Produkt der Stufe (b) (0,51 g) und von 50%iger wäßriger Essigsäure (20 ml) wurde erwärmt, wodurch eine gelbe Lösung erhalten wurde, die 2 h lang in einer Stickstoffatmosphäre zum Sieden erhitzt wurde. Das Gemisch wurde abgekühlt und mit Ethylacetat (5 x 25 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden mit Wasser (3 x 30 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und zu einem Gummi konzentriert. Dieser lieferte beim Verrühren mit Ether einen cremefarbenen Feststoff (0,57 g). Das Produkt wurde chromatographiert, wobei mit Ethylacetat eluiert wurde. Auf diese Weise wurde das Produkt als Gummi erhalten, der sich beim Verrühren mit Ether verfestigte. Diese Material (0,29 g) wurde aus Aceton auf einer PLC-Platte (Merck Kieselgel 60 F254, 20 x 20 cm) absorbieren gelassen und zweimal mit Ethylacetat-Cyclohexan (1:1) eluiert. Das reine Indol wurde von der stationären Phase durch eine Soxhlet-Extraktion mit Ether über einen Tag isoliert. Die Entfernung des Lösungsmittels lieferte ei-

nen Gummi, der beim Verrühren mit Ethylacetat die Titelverbindung als cremefarbenen Feststoff, Fp. 186-188°C, (32 mg) lieferte.

5 (d) 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-methansulfonamid, Hydrochlorid

Das Produkt der Stufe (c) (0,3 g) wurde in einer Lösung von Methylamin in Ethanol (38%, 8 ml) aufgenommen, wodurch eine klare gelbe Lösung erhalten wurde, die 3 h lang bei Raumtemperatur gehalten wurde. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und der zurückgebliebene Gummi wurde mit Ethanol (2 x 8 ml) erneut eingedampft. Das dabei erhaltene Produkt wurde in Methanol (5 ml) aufgenommen und filtriert. Das Filtrat wurde mit etherischem Chlorwasserstoff behandelt und mit Ethylacetat (50 ml) verdünnt. Es schied sich ein gummiartiger Feststoff ab, der aus Methanol auf einer PLC-Platte (Merck Kieselgel 60, 20 x 20 cm) absorbieren gelassen wurde und in Ethylacetat-Isopropanol-Wasser-0,88 Ammoniak (25:15:8:2) eluiert wurde. Das Sulfonamid wurde aus der stationären Phase mit Methanol (6 x 10 ml) extrahiert. Die Methanollösung wurde filtriert und zu einem Gummi konzentriert. Dieser wurde in Ethylacetat aufgenommen und filtriert, um Kieselsäure zu entfernen. Das Produkt wurde hierauf mit etherischem Chlorwasserstoff behandelt. Die Titelverbindung schied sich als cremefarbener Feststoff (25 mg), Fp. 237-239°C (zers.), ab.

Analyse Gefunden: C 45,5 H 5,6 N 13,5
30 Theoretische Werte für $C_{11}H_{15}N_3O_2S \cdot HCl$
 C 45,6 H 5,6 N 14,5%
T.l.c. (L), Rf. = 0,37

B e i s p i e l 18

3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-methansulfonamid, Maleat(a) Phenylmethyl-[2-[5-[(aminosulfonyl)methyl]-1H-indol-3-yl]ethyl]carbamat

Eine Lösung des Produkts des Beispiels 17(c) (1,38 g) und von Hydrazinhydrat (0,72 ml) in Ethanol (80 ml) und Ethylacetat (20 ml) wurde 2 h lang am Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, und der resultierende gelbe Feststoff wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung (2 x 30 ml) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde eingedampft, und die rohe freie Base, die mit dem Produkt des Beispiels 17 (d) identisch war, wurde in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung verwendet.

Eine Suspension der Base in verdünnter Natriumcarbonatlösung (2N, 50 ml) wurde mit Benzylchloroformiat (1 ml) behandelt und bei Raumtemperatur 1 h lang gerührt. Die resultierende Suspension wurde mit Ethylacetat (4 x 30 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO_4). Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und das Rohprodukt, ein schwarzes Öl, (1,7 g) wurde durch Säulenchromatographie (M) gereinigt, wodurch ein Öl (0,6 g) erhalten wurde. Die Kristallisation aus Chloroform (40 ml) lieferte die Titelverbindung als weißen Feststoff (0,4 g), Fp. 74-75°C.

(b) 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-methansulfonamid, Maleat

Das Produkt der Stufe (a) (0,14 g) wurde in Methanol (10 ml) auf vorreduziertem 10% Palladiumoxid auf Kohle (0,08 g) bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde konzentriert. Der Rückstand wurde durch Chro-

5

(c)

10

20

25

Analyse

Theoretische Werte für

T.l.c. (O), Rf. = 0,27

Beispiel 20

3-[2-(Ethylamino)ethyl]-1H-indol-5-methansulfonamid, Hydrochlorid, Hemihydrat, Verbindung mit Ethanol (5:5:2,5:1)

35

auf vorreduziertem 10% Palladiumoxid auf Holzkohle (0,4 g, 50%ige wäßrige Paste) in Ethanol (10 ml) bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck über Nacht hydriert. Der Katalysator wurde durch Filtration (Hyflo) entfernt, und das Filtrat wurde zu einem Öl (0,30 g) konzentriert. Die Chromatographie (O) lieferte die freie Base als Schaum (0,28 g). Eine Lösung des Tryptamins (0,28 g) in absolutem Ethanol (10 ml) und Methanol (10 ml) wurde mit ethanolischem Chlorwasserstoff (Eiskühlung) zu einem pH-Wert von 1 behandelt. Es wurde Ether (20 ml) zugegeben, und die resultierende Suspension wurde über Nacht in einem Kühlschrank stehen gelassen. Die Titelverbindung wurde in Form eines weißen Pulvers (0,24 g), Fp. 143-144°C, abfiltriert.

Analyse Gefunden: C 48,1 H 6,3 N 12,4
Theoretische Werte für $C_{13}H_{19}N_3O_2S \cdot HCl \cdot 0,5H_2O \cdot 0,2C_2H_6O$
C 47,9 H 6,7 N 12,5%
t.l.c. (O), Rf. = 0,48

20 B e i s p i e l 21

3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-1H-indol-5-methansulfonamid, Hydrochlorid, Verbindung mit Isopropanol (10:10:1,5)

Eine Lösung des Produkts des Beispiels 19 (b) (0,2 g) in methanolischem Dimethylamin (1:1, 20 ml) wurde auf vorreduziertem 10% Palladiumoxid auf Holzkohle (0,4 g, 50%ige wäßrige Paste) in Methanol (10 ml) bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck 5 h lang hydriert. Der Katalysator wurde durch Filtration (Hyflo) entfernt, und das Filtrat wurde zu einem Öl konzentriert. Die Chromatographie (B) lieferte das Tryptamin als weißen Schaum (0,16 g). Ethanolischer Chlorwasserstoff wurde tropfenweise zu einer kalten Lösung (Eisbad) der freien Base in Isopropanol (4 ml) (bis zu einem pH von 4) zugesetzt. Die Titelverbindung fiel als weißes Pulver (0,14 g), Fp. 237-239°C, aus.

5

10

30

35

(a) 3-(2-Chlorethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid

Eine Lösung des Produkts des Beispiels 6 (a) (0,25 g) in Chloroform (3 ml) wurde zu einer Lösung von Polyphosphatester (2,5 g) in Chloroform (2 ml) gegeben, und die Lösung wurde unter Rühren 5 min lang am Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde dunkelgelb. Sie wurde sodann abgekühlt und auf Eis (20 g) und Chloroform (5 ml) gegossen und gerührt. Die wäßrige Phase wurde durch Zugabe von Natriumbicarbonat auf einen pH-Wert von 8 gebracht, und die organische Schicht wurde gesammelt. Die wäßrige Schicht wurde mit Chloroform (4 x 20 ml) extrahiert, und die Extrakte wurden getrocknet (Na_2SO_4). Die Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum lieferte das rohe 3-Chlorethylindol als hellbraunes viskoses Öl (0,677 g), das im nächsten Versuch ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

T.l.c. (P), Rf. = 0,58 (Haupt.), Rf. = 0,64 (geringfügig)

20 (b) N-Methyl-3-[2-(methyldamino)ethyl]-1H-indol-5-methansulfonamid

Das Produkt der Stufe (a) (0,677 g) wurde in 33% Methylamin in Ethanol (25 ml) aufgenommen und in einem Stahlautoklaven auf 80-90°C 16 h lang erhitzt. Die dunkelgelbe Lösung wurde zu einem hellbraunen Öl (1,25 g) konzentriert, das chromatographiert wurde (J), wodurch die Titelverbindung (0,039 g) als hellgelbes Glas erhalten wurde. Die NMR- und die Dünnschichtanalyse (L), Rf. = 0,4, zeigten, daß das Produkt mit dem Produkt des Beispiels 22 identisch war.

B e i s p i e l 24

35 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-methansulfonamid, Hemisuccinat

Ein Gemisch des Produkts des Beispiels 17, Stufe (b) (10,0 g) und von 4-Chlorbutanaldimethylacetal (6,23 g) in Ethanol (260 ml) und Wasser (53 ml) wurde 1,5 h lang bei 50°C gerührt. Ammoniumacetat (8,69 g) wurde hierauf zugesetzt, und die resultierende Milch wurde zum Rückfluß erhitzt und 3,5 h lang gerührt. Das Gemisch wurde sodann abgekühlt und im Vakuum auf ein Volumen von ca. 30 ml eingeeengt. Der orange-farbene Rückstand wurde zwischen 5N Kaliumcarbonatlösung (800 ml) und Ethylacetat (3 x 500 ml) aufgeteilt. Die kombinierten organischen Extrakte wurden hierauf mit 5N Kaliumcarbonatlösung (200 ml) und Wasser (200 ml) gewaschen. Die organische Lösung wurde sodann getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeeengt. Das resultierende braune Öl wurde chromatographiert (J), wodurch ein braunes Öl erhalten wurde, das langsam kristallisierte (2,12 g).

Ein Teil dieses Materials (1,0 g) wurde in siedendem Ethanol (25 ml) aufgelöst und zu einer heißen Lösung von Bernsteinsäure (0,22 g) in Ethanol (15 ml) gegeben. Der beim Abkühlen auskristallisierte Feststoff wurde abfiltriert, mit Ethanol (3 x 10 ml) gewaschen und im Vakuum bei 35°C 6 h lang getrocknet, wodurch die Titelsulfonamidverbindung in Form von strohgelben Mikrokristallen (1,18 g), Fp. 230-231,5°C, (schaumartiges Produkt) erhalten wurde. Die NMR- und dünn-schichtchromatographische Analyse (J, Rf. = 0,17) zeigten, daß das Produkt mit dem Produkt des Beispiels 17 (d) identisch war.

30

B e i s p i e l 25

3-[2-(Methylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid, Maleat, 1/4-Hydrat

35

(a) 3-[2-(Formylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid

Ein Gemisch des Produkts des Beispiels 1 (c) als freie Base (0,534 g) und von N-Formylimidazol (0,211 g) wurde in trockenem Tetrahydrofuran (30 ml) 30 min lang gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels durch Eindampfen unter verringertem Druck wurde der Rückstand zwischen Chloroform (50 ml) und 2N Salzsäure (50 ml) aufgeteilt. Die wäßrige Phase wurde mit 2N Natriumhydroxidlösung (pH 9) alkalisch gemacht und mit Ethylacetat (2 x 50 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden getrocknet (Na_2SO_4) und unter vermindertem Druck eingedampft, wodurch ein hellgelber Gummi erhalten wurde. Dieser wurde chromatographiert (J), wodurch die Titelverbindung als farbloser Gummi (0,35 g) erhalten wurde. T.l.c. (J), Rf. = 0,81

(b) 3-[2-(Methylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid, Maleat, 1/4-Hydrat

Zu einer gerührten Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (0,77 g) in trockenem Tetrahydrofuran (5 ml) in einem Stickstoffstrom wurde eine Lösung des Produkts der Stufe (a) (0,3 g) in trockenem Tetrahydrofuran (10 ml) zugegeben. Die Suspension wurde 5 h lang am Rückfluß erhitzt. Wasser (1 ml) in Tetrahydrofuran (9 ml) wurde zu dem eiskalten Gemisch gegeben, und die Suspension wurde durch ein Kissen von "Hyflo" filtriert. Beim Eindampfen des Filtrats wurde ein hellgelber Gummi erhalten, der chromatographiert wurde (J), wodurch das Tryptamin als farbloser Gummi (0,15 g) erhalten wurde. Dieser wurde in heißem 2-Propanol (2 ml) aufgelöst, und eine Lösung von Maleinsäure (0,062 g) in Ethanol (1 ml) wurde zugesetzt. Nach dem Abkühlen schied sich die Titelverbindung als grauweißes Pulver (0,18 g), Fp. 122-124°C, ab. Das Produkt war mit dem Produkt des Beispiels 22 identisch.

Beispiel 26

3-[2-(Ethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfon-
amid, Verbindung mit Kreatinin und Schwefelsäure (1:1:1)

- 5 Ein Gemisch des Produkts des Beispiels 7 (0,2 g) und von
Acetaldehyd (0,044 g) wurde in Methanol (10 ml) 15 min lang
gerührt. Zu der hellgelben Lösung wurde Natriumcyanoborhy-
drid (0,062 g) gegeben, und das Gemisch wurde 1 h lang bei
Raumtemperatur gerührt. 2N Salzsäure (2 ml) wurde zugegeben,
10 und das Volumen der Lösung wurde durch Eindampfung unter
vermindertem Druck auf etwa 2 ml vermindert. Wasser (20 ml)
wurde zugegeben, und die Lösung wurde mit Ethylacetat (25
ml) gewaschen. Die Phasen wurden getrennt, und Kaliumcarbo-
nat (5 g) wurde zu der wäßrigen Phase gegeben. Diese wurde
15 sodann mit Ethylacetat (2 x 25 ml) extrahiert. Das Eindamp-
fen der getrockneten (Na_2SO_4) kombinierten organischen Ex-
trakte lieferte einen hellgelben Gummi, der chromatogra-
phiert (J) wurde, wodurch das Produkt als farbloser Gummi
(0,08 g) erhalten wurde. Dieser wurde in Ethanol (4 ml),
20 das Wasser (0,5 ml) enthielt, aufgelöst, und eine wäßrige
Lösung von Kreatinin und Schwefelsäure (1:1, 2M, 0,14 ml)
wurde zugesetzt. Nach dem Abkühlen schied sich die Titelver-
bindung als weißes Pulver (0,089 g), Fp. 197-198°C, ab.
- | Analyse | Gefunden: | C 42,6 | H 5,9 | N 16,5 |
|---|-----------|--------|-------|---------|
| 25 Theoretische Werte für $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot \text{C}_4\text{H}_7\text{N}_3\text{O} \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ | | C 42,7 | H 6,0 | N 16,6% |
- T.l.c. (J), Rf. = 0,37

Beispiel 27

3-(3-Aminopropyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid, Ver-
bindung mit Chlorwasserstoff, Wasser und Ether (100:100:85:11).

(a) 2-(5,5-Dimethoxypentyl)-1H-isindol-1,3(2H)-dione

Ein Gemisch aus Kaliumphthalimid (0,48 g) und 5-Brom-pentanal dimethylacetal (0,50 g) in trockenem Dimethylformamid (3 ml) wurde 5 h lang bei 90°C gerührt und sodann abkühlen gelassen. Die resultierende gelbe Suspension wurde hierauf zwischen Wasser (30 ml) und Ethylacetat (3 x 30 ml) aufgeteilt. Die kombinierten organischen Extrakte wurden sodann getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum konzentriert.

Das zurückgebliebene hellgelbe Öl wurde durch Schnellchromatographie (Kieselgel 9385, Ether) gereinigt, wodurch die Titelverbindung als weißer Feststoff (0,33 g), Fp. 34,5-37°C, erhalten wurde.

15 (b) 3-[3-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-indol-2-yl)propyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid

Eine Suspension des Produkts der Stufe (a) (2,55 g) und des Produkts von Beispiel 1 (b) (2,50 g) in 10%iger wässriger Essigsäure (200 ml) wurde 1/2 h bei Raumtemperatur gerührt und hierauf 1 1/4 h lang am Rückfluß erhitzt. Die gelbe gummiartige Suspension wurde abkühlen gelassen und hierauf mit Ethylacetat (3 x 200 ml) extrahiert, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum konzentriert, wodurch ein orangefarbener Schaum (3,59 g) erhalten wurde. Dieses Material wurde in Stufe (c) verwendet. Ein Teil dieses Schaumes (0,50 g) wurde chromatographiert (G), wodurch das unreine Titelsulfonamid als orangefarbener Schaum erhalten wurde, der in den üblichen organischen Lösungsmitteln nicht kristallisiert werden konnte, (0,14 g), Fp. 58-66°C.

T.l.c. (Q), Rf. = 0,37

35 (c) 3-(3-Aminopropyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid, Verbindung mit Chlorwasserstoff, Wasser und Ether (100:100:85:11)

Hydrazinhydrat (3,0 ml) wurde zu einer gerührten, am Rückfluß erhitzten Suspension des Produkts der Stufe (b) (2,90 g) in Ethanol (90 ml) gegeben. Es wurde 3 h lang weitergerührt. Die abgekühlte gelbe Suspension wurde im Vakuum eingedampft, und der zurückgebliebene gelbe Feststoff wurde zwischen 2N Natriumbicarbonatlösung (150 ml) und Ethylacetat (3 x 150 ml) aufgeteilt. Die kombinierten organischen Lösungen wurden sodann getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingedampft.

Der resultierende gelbe Schaum (1,06 g) wurde chromatographiert (J), wodurch ein orangefarbener Gummi (0,45 g) erhalten wurde.

Ein Teil dieses Gummis (0,39 g) wurden in absolutem Ethanol (5 ml) aufgelöst und mit ethanolischem Chlorwasserstoff (1 ml) versetzt. Die gerührte Lösung wurde mit trockenem Ether (ca. 80 ml) verdünnt, und der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit trockenem Ether (4 x 15 ml) gewaschen und getrocknet.

Der Feststoff wurde dreimal aus absolutem Ethanol (ca. 15 ml) wieder ausgefällt, wodurch das Titelsalz als hygroskopischer brauner Feststoff (0,085 g), Fp. 212-215°C, der sich langsam in einen Gummi umwandelte, erhalten wurde.

T.l.c. (J), Rf. = 0,2

Analyse Gefunden: C 47,8 H 6,7 N 12,3

Theoretische Werte für $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0,85\text{H}_2\text{O} \cdot 0,11\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$

C 47,3 H 6,7 N 12,3%

B e i s p i e l 28

Phenylmethyl-[2-[5-[(methylamino)sulfonyl]methyl]-1H-indol-3-yl]ethyl]carbamate

Natriumhydrid (80% in Öl, 13 mg) wurde zu einer gerührten eisgekühlten Lösung des Produkts des Beispiels 18, Stufe (a) (150 mg) in trockenem Dimethylformamid (3 ml) unter Stickstoff gegeben. Die Suspension wurde bei Raumtemperatur 1/2 h lang gerührt und sodann in Eis abgekühlt. Methyljodid (0,03 ml) wurde zugesetzt, und die Lösung wurde bei Raumtemperatur 7 h lang gerührt. Weiteres Methyljodid (0,03 ml) wurde nach 3 h zugesetzt. Die Lösung wurde zwischen Wasser (30 ml) und Ethylacetat (4 x 20 ml) aufgeteilt. Die kombinierten organischen Extrakte wurden sodann mit Wasser (4 x 20 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum konzentriert. Das zurückgebliebene braune Öl (140 mg) wurde chromatographiert (E), wodurch das Titelcarbamat als braunes Öl (16 mg) erhalten wurde. Die NMR- und dünnschichtchromatographische Analyse (E, R_f = 0,35) zeigte, daß das Produkt mit dem Produkt des Beispiels 2 (b) identisch war.

B e i s p i e l 29

20 3-(2-Aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid

Zu einer Lösung des Produkts des Beispiels 5 (b) (0,1 g) und von Kobalt-II-chloridhexahydrat (0,19 g) in Ethanol (5 ml) wurde Natriumborhydrid (0,15 g) gegeben, und die resultierende Suspension wurde 1 h lang am Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde in verdünnte Salzsäure (2N, 10 ml) eingegossen. Die Dünnschichtchromatographie (F) zeigte, daß die Lösung eine Komponente mit R_f = 0,26 enthielt, die mit einer Probe des Produkts des Beispiels 1 (c) identisch war.

30

B e i s p i e l 30

N-Methyl-3-[2-(phenylmethylidenamino)ethyl]-1H-indol-5-methansulfonamid, Verbindung mit Wasser und Ether (4:1:1)

35

Ein Gemisch des Produkts des Beispiels 1 (c) als freie Base (0,536 g), von Benzaldehyd (0,232 g) und 2Å-Molekularsieben (3 g) in Ethanol (20 ml) wurde 3 h am Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde sodann bei Raumtemperatur 1 h lang gerührt und durch Hyflo filtriert. Das Filtrat wurde konzentriert, und der Rückstand wurde mit Ether (25 ml) verrührt, wodurch die Titelverbindung als grauweißes Pulver (0,6 g), Fp. 130 bis 132°C, erhalten wurde.

Analyse Gefunden: C 63,4 H 6,0 N 11,1
 10 Theoretische Werte für $C_{19}H_{21}N_3O_2 \cdot 0,25H_2O \cdot 0,25C_4H_{10}O$
 C 63,5 H 6,4 N 11,1%

Pharmazeutische Beispiele

15

Tabletten

Diese können nach normalen Methoden, wie Naßgranulierung oder Direktverpressung, hergestellt werden.

20 A. Direktverpressung

	<u>mg/Tablette</u>
Wirkstoff	10,0
Mikrokristalline Cellulose USP	188,5
Magnesiumstearat BP	1,5
25 Kompressionsgewicht	<u>200,0</u>

Der Wirkstoff wird durch ein geeignetes Sieb gesiebt, mit den Streckmitteln vermischt und unter Verwendung von Stempeln mit einem Durchmesser von 7 mm verpreßt.

30

Tabletten mit anderen Festigkeiten können hergestellt werden, indem man das Verdichtungs-gewicht verändert und entsprechende Stempel einsetzt.

35 B. Naßgranulierung

	<u>mg/Tablette</u>
Wirkstoff	10,0

Lactose BP	143,5
Stärke BP	30,0
Vorgelatinisierte Maisstärke BP	15,0
Magnesiumstearat BP	1,5
5 Kompressionsgewicht	<u>200,0</u>

Der Wirkstoff wird durch ein geeignetes Sieb gesiebt und mit Lactose, Stärke und vorgelatinisierter Maisstärke vermischt. Geeignete Volumina von gereinigtem Wasser werden
10 zugesetzt, und die Pulver werden granuliert. Nach dem Trocknen werden die Körner gesiebt und mit dem Magnesiumstearat vermischt. Die Körner werden sodann zu Tabletten unter Verwendung von Stempeln mit 7 mm Durchmesser verpreßt.

15 C. Für die bukkale Verabreichung

	<u>mg/Tablette</u>
Wirkstoff	10,0
Lactose BP	86,8
Saccharose BP	86,7
20 Hydroxypropylcellulose	15,0
Magnesiumstearat BP	1,5
Kompressionsgewicht	<u>200,0</u>

Der Wirkstoff wird durch ein geeignetes Sieb gesiebt und mit
25 der Lactose, der Saccharose und der Hydroxypropylmethylcellulose vermischt. Geeignete Volumina von gereinigtem Wasser werden zugesetzt, und die Pulver werden granuliert. Nach dem Trocknen werden die Körner gesiebt und mit dem Magnesiumstearat vermengt. Die Körner werden sodann unter Verwen-
30 dung von geeigneten Stempeln zu Tabletten verpreßt.

Die Tabletten können mit geeigneten filmbildenden Materialien, wie Hydroxypropylmethylcellulose, nach Standardtechniken filmbeschichtet werden. Alternativ können die Tabletten
35 mit Zucker beschichtet werden.

Kapseln

	<u>mg/Kapsel</u>
Wirkstoff	10,0
* Stärke 1500	89,0
5 Magnesiumstearat BP	1,0
Füllgewicht	<u>100,0</u>

* Form einer direkt verpreßbaren Stärke

- 10 Der Wirkstoff wird gesiebt und mit den Streckmitteln vermischt. Das Gemisch wird in Hartgelatine-kapseln Nr. 2 unter Verwendung von geeigneten Vorrichtungen eingefüllt. Andere Dosen können hergestellt werden, indem man das Füllgewicht verändert und erforderlichenfalls die Kapselgröße entsprechend anpaßt.
- 15

Sirup

	<u>mg/5-ml-Dosis</u>
Wirkstoff	10,0
20 Saccharose BP	2750,0
Glycerin BP	500,0
Puffer)	
Aromatisierungsmittel)	
Färbemittel)	wie erforderlich
25 Konservierungsmittel)	
Destilliertes Wasser	auf 5,0 ml

- Der Wirkstoff, der Puffer, das Aromatisierungsmittel, das Färbemittel und das Konservierungsmittel werden in einem
- 30 Teil des Wassers aufgelöst, und das Glycerin wird zugegeben. Der Rest des Wassers wird zur Auflösung der Saccharose erhitzt, worauf das Gemisch abgekühlt wird. Die zwei Lösungen werden kombiniert, auf das Volumen eingestellt und vermischt. Der erhaltene Sirup wird durch Filtration geklärt.

Suppositorien

Wirkstoff		10,0 mg
* Witepsol H15	auf	1,0 g

5

* Handelsübliche Sorte von Adeps Solidus Ph. Eur.

Eine Suspension des Wirkstoffs in geschmolzenem Witepsol wird hergestellt und in einer geeigneten Vorrichtung in Suppositorienformen der Größe von 1 g eingefüllt.

10

Injizierbare Zubereitung für die intravenöse Verabreichung

		<u>% Gewicht/Volumen</u>
Wirkstoff		0,2
15 Natriumchlorid BP		wie erforderlich
Wasser zur Injektion BP	auf	100,00

Natriumchlorid kann zugegeben werden, um die Tonizität der Lösung einzustellen. Der pH-Wert kann unter Verwendung von Säure oder Alkali auf die optimale Stabilität und/oder zur Erleichterung der Auflösung des Wirkstoffs eingestellt werden. Geeignete Puffersalze können alternativ verwendet werden.

20

Die Lösung wird hergestellt, geklärt und in Ampullen mit geeigneter Größe eingefüllt. Diese werden durch Einschmelzen verschlossen. Die injizierbare Zubereitung wird durch Erhitzen in einem Autoklaven unter Verwendung eines annehmbaren Cyclis sterilisiert. Alternativ kann die Lösung durch Filtration sterilisiert werden, und sie kann in sterile Ampullen unter aseptischen Bedingungen eingefüllt werden. Die Lösung kann unter einer inerten Atmosphäre von Stickstoff oder einem anderen geeigneten Gas abgepackt werden.

30

35 Inhalationspatronen

	<u>mg/Patrone</u>
Mikronisierter Wirkstoff	1,0
Lactose BP	39,0

Der Wirkstoff wird in einer Energiemediummühle zu einem Bereich feiner Teilchengröße mikronisiert, bevor er mit der normalen Tablettierungslactose in einem Hochenergiemischer vermischt wird. Das Pulvergemisch wird in Hartgelatinekap-
 5 seln Nr. 3 auf einer geeigneten Einkapselungsmaschine eingefüllt. Der Inhalt der Patronen wird unter Verwendung eines pulverförmigen Inhalators, beispielsweise dem Glaxo Rotahaler, verabreicht.

10 Druckaerosol mit abgemessener Dosis

	<u>mg/abgemess. Dosis</u>	<u>pro Büchse</u>
Mikronisierter Wirkstoff	0,500	120,0 mg
Ölsäure BP	0,050	12,0 mg
Trichlorfluormethan BP	22,250	5,34 mg
15 Dichlorfluormethan BP	62,2	14,92 g

Der Wirkstoff wird in einer Energiemediummühle zu einem Bereich feiner Teilchengrößen mikronisiert. Die Ölsäure wird mit dem Trichlorfluormethan bei einer Temperatur von 10-15°C
 20 vermischt, und das pulverisierte Arzneimittel wird in die Lösung mittels eines Hochschemischers eingemischt. Die Suspension wird in Aluminiumaerosolbüchsen eindosiert, und geeignete Dosierungsventile, die eine abgemessene Menge von 85 mg der Suspension abgeben, werden auf die Büchsen auf-
 25 bürdelt. Dichlordifluormethan wird unter Druck in die Büchsen durch die Ventile eingefüllt.

Bei den obigen Beispielen ist der Wirkstoff vorzugsweise 3-(2-Aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid, der in
 30 Form eines physiologisch annehmbaren Salzes, zum Beispiel als Hydrochlorid- oder Succinatsalz, vorliegen kann.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☒ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.